123

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

TRAVAIL DE LABORATOIRE DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE
ET COMPARÉE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS
— **Professeur H. ROGER** —

Année 1913 N°

LA RATE

ORGANE DE L'ASSIMILATION DU FER

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

PAUL CHEVALLIER

ANCIEN INTERNE LAURÉAT DES HÔPITAUX DE PARIS
Né au Grand-Lucé (Sarthe), le 28 août 1884

Président : M. H. ROGER, PROFESSEUR

PARIS
OLLIER-HENRY
IMPRIMEUR-ÉDITEUR
26, Rue Monsieur-le-Prince, (VI^e Ar^t).

1913

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. LANDOUZY
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BLANCHARD
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	WIDAL. TEISSIER
Pathologie chirurgicale	LEJARS.
Anatomie pathologique	Pierre MARIE.
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	Auguste BROCA.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	MARFAN
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	THOINOT
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LETULLE
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE. LANDOUZY. GILBERT. CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	Gilbert BALLET
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GAUCHER
Clinique des maladies du système nerveux	DEJERINE
Clinique chirurgicale	Pierre DELBET. QUENU. RECLUS. HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR. PINARD. RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	POZZI
Clinique chirurgicale infantile	KIRMISSON
Clinique thérapeutique	A. ROBIN

Agrégés en exercice

MM.			
ALGLAVE	GUENIOT	LEREBOULLET	RIBIERE
BERNARD	GUILLAIN	LERI.	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LOEPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET André	MAILLARD	ROUVIERE
CAMUS	LABBE Henri	MOCQUOT	SAUVAGE
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE.	MULON	SCHWARTZ
CHAMPY		NICLOUX	SICARD
CHEVASSU	LANGLOIS	NOBECOURT	TANON
COUVELAIRE	LECENE	OKINCZYC	TERRIEN
DESMAREST	LEMIERRE	OMBREDANNE	TIFFENEAU
GOUGEROT	LENORMANT	RATHERY	VILLARET
GREGOIRE	LEQUEUX	RETTERER	ZIMMERN

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON VÉNÉRÉ MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

LE DOCTEUR H. ROGER

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DE L'HÔTEL-DIEU

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

A MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

A MON COUSIN LE DOCTEUR R. DINET

Qui m'a conseillé l'étude de la médecine

MEIS ETAMICIS

A MES MAITRES MM. les Docteurs

H. Roger, Professeur à la Faculté de Médecine, Médecin de l'Hôtel-Dieu. Internat 1912-1913
O. Josué, Médecin de l'Hôpital de la Pitié. Internat 1911-1912
E. Jeanselme, Médecin de l'Hôpital Broca, Professeur agrégé à la Faculté. Internat 1910-1911
J. Nageotte, Professeur au Collège de France, Médecin de l'Hôpital de la Salpétrière. Internat 1909-1910

A MES AUTRES MAITRES PENDANT MON INTERNAT

MM. Laignel-Lavastine, Médecin des Hôpitaux, Professeur agrégé à la Faculté.
P. Emile-Weil, Médecin des Hôpitaux.
L. Guinon, Médecin de l'Hôpital Bretonneau.
M. Garnier, Médecin des Hôpitaux.
J. Nobécourt, Médecin des Hôpitaux, Professeur agrégé à la Faculté.
J. Roubinowitch, Médecin de l'Hôpital de Bicêtre et de la Fondation Vallée.

A MES MAITRES PENDANT MON EXTERNAT ET MES PREMIÈRES ANNÉES D'ÉTUDES

MM. P. Bar, Professeur de clinique obstétricale à la Faculté de Médecine.
A. Brindeau, Accoucheur des Hôpitaux, Professur agrégé à la Faculté.
P. Reynier, Chirurgien de l'Hôpital Lariboisière, Professeur agrégé à la Faculté.
Th. Tuffier, Chirurgien à l'Hôpital Beaujon, Professeur agrégé à la Faculté.
J. Savariaud, Chirurgien de l'Hôpital Trousseau.
E. Troisier, Médecin de l'Hôpital Beaujon, Professeur agrégé à la Faculté.
P. Le Gendre, Médecin de l'Hôpital Lariboisière.

A MM. les Docteurs :

Babonneix, Médecin des Hôpitaux.
Comte, Médecin des Hôpitaux.
A. Schwartz, Chirurgien des Hôpitaux, Professeur agrégé à la Faculté.
Vurpas et Maillard, Médecins de l'Hôpital de Bicêtre.

A MES MAITRES DANS LES LABORATOIRES

MM. les Docteurs :

J. Jolly, Directeur du Laboratoire d'histologie à l'École des Hautes Etudes (Collège de France).

J. Nageotte, Professeur d'histologie comparée au Collège de France.

Vigier, Chef des travaux pratiques à la Faculté des sciences.

Brumpt, Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris, Professeur de parasitologie à l'Université de Sao-Paolo.

Langeron, Chef des travaux de parasitologie à la Faculté de médecine et à l'Institut de Médecine coloniale.

A mes maîtres de l'Institut Pasteur, MM. Roux, Metchnikoff, Borel, Pinoy, P. Masson.

A MM. J. Vallot, Directeur des Observatoires du Mont-Blanc ; R. Bayeux, Secrétaire de la Société des Observatoires ; A. Senouque.

A mes maîtres et amis les Docteurs Harvier, Chef de clinique à la Faculté ; Saïssi, Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph ; Gougerot, Professeur agrégé à la Faculté ; Demanche, Chef de Laboratoire à la Faculté ; Debré, Chef de clinique à la Faculté.

A mes amis les docteurs H. Paillard, Sézary, ancien Chef de clinique à la Faculté ; Bory, Lévi-Valensi, Chefs de clinique ; H. Bénard, Chef de Laboratoire ; Ménard, Préparateur à la Faculté de Médecine ; Thibaut, Baron, Rolland, Marcel Bloch, A. Vernes, Delivet, L. de Jong, mes camarades de travail.

INTRODUCTION

Parmi les corps simples qui entrent dans la composition de l'organisme, le fer est un des moins abondant. Son utilité, sa nécessité même, n'est cependant mise en doute par personne.

Le fer est un puissant agent d'oxydation ; dans la nature il est capable de fixer lentement mais sûrement l'oxygène de l'air sur les matières organiques. Dans l'économie, la fonction oxydante est plus complexe ; mais nous possédons un renseignement précis de premier ordre : l'hémoglobine qui acquiert, transporte et abandonne de l'oxygène, contient nécessairement du fer dans sa molécule ; c'est dans cette substance spécialisée pour la répartition de l'oxygène que se trouve la plus grande partie du fer renfermé dans le corps[1]. Il est donc logique de penser que l'économie a besoin de fer pour que les oxydations s'accomplissent.

Bien que le fer soit nécessaire au fonctionnement régulier de l'organisme, celui-ci en rejette chaque jour une certaine quantité. Les animaux qu'on laisse à la diète ou qu'on nourrit avec des aliments privés de fer en éliminent à peu près autant que les animaux témoins. Il existe une constante d'excrétion ; il semble que le fer qui a servi quelque temps soit usé, impropre à à la vie, et doive être rejeté.

Pour compenser cette perte, l'organisme absorbe chaque jour une certaine quantité de fer. Les aliments[2] en apportent

---

(1) Plusieurs organes ont besoin d'une quantité notable de fer, en particulier le foie et les glandes génitales.

(2) Le terme de fer alimentaire a été employé dans plusieurs acceptions différentes. J'appellerai *fer alimentaire* le fer contenu dans les composés organiques des aliments ; *fer exogène*, le fer introduit dans l'organisme quelque soit la voie de cette introduction (intestin, veines, péritoine, etc.) ; *fer endogène*, le fer à l'état de molécule simple née de la désintégration des molécules ferrugineuses complexes de l'organisme lui-même ; *fer dissimulé*, le fer incorporé à une molécule complexe.

plus qu'il en faut. Depuis Bunge, il est classique d'admettre que seul le fer dissimulé dans les composés organiques est accaparé par la muqueuse intestinale. Récemment plusieurs travaux ont démontré le mal fondé cette opinion, car le fer salin peut fort bien être absorbé.

Une fois introduit dans le corps, que devient le fer ? Il est séparé de sa combinaison primitive et incorporé dans une molécule de l'organisme. Le poids atomique considérable du fer exige la formation d'une molécule énorme et très complexe.

Comment le fer y pénètre-t-il ? les mémoires classiques ne donnent aucune précision sur ce mécanisme.

On ne se demande même pas si l'assimilation du fer est une propriété inhérente aux cellules des divers tissus ou s'il existe des éléments plus spécialement organisés en vue de rendre le fer incorporable aux protoplasmes vivants.

J'exposerai dans ce travail les arguments qui permettent d'attribuer à la rate un rôle tout particulier dans l'acquisition du fer. Son abondance dans la rate est bien connue, mais l'action de cet organe sur la destinée du métal n'est à l'étude que depuis peu.

C'est en 1899 que Tedeschi eut l'idée de doser le fer dans les viscères des animaux dératés et obtint des résultats intéressants. Puis, en 1909, Asher fait doser le fer dans le fecès de plusieurs chiens splénectomisés et il propose de considérer la rate comme « organe de l'échange de fer ».

Après avoir étudié en 1909, avec M. Jolly l'architecture splénique, je m'étais mis, conseillé et dirigé par M. le professeur Roger, à rechercher l'influence de la rate sur le fonctionnement du foie. Mais, par la comparaison de diverses expériences et l'examen des viscères de mes animaux, les troubles hépatiques m'apparurent accessoires : la conséquence essentielle de la splénectomie était une modification dans la répartition du fer dans les organes.

L'étude des rapports entre le destinée du fer et l'activité splénique constitua dès lors ma principale préoccupation.

Les viscères des dératés présentent constamment certaines particularités remarquables. Ces aspects m'avaient permis d'arriver à des conclusions à peu près identiques à celles d'Asher, avant d'avoir eu connaissance de ses articles.

Mon travail n'épuise évidemment pas le sujet. Mais il permet d'attribuer à la rate un rôle considérable. C'est elle qui paraît donner à l'organisme le fer diastasique dont il a besoin.

CHAPITRE I

Le fer après la splénectomie

La recherche comparative du fer chez un animal dératé et chez un témoin montre certaines différences. Le fer n'est pas excrété en même quantité par les deux animaux ; leurs organes ne contiennent pas autant de métal et il ne s'y trouve pas exactement aux mêmes places.

Deux moyens d'investigation doivent être employés concurremment : la méthode chimique et la méthode histologique.

Les dosages permettent de savoir combien de fer est rejeté hors du corps ; ils montrent la richesse en métal des différents organes.

La méthode histologique fait voir, dans certaines conditions, le grain ferrugineux en place dans les tissus ; elle montre sa situation exacte, précise le lieu de son apparition, les étapes qu'il parcourt et la manière dont il disparaît.

Les deux méthodes, histologique et chimique, se complètent l'une l'autre. J'exposerai d'abord, d'après les physiologistes italiens et suisses, les résultats encore peu nombreux des dosages. J'insisterai particulièrement sur les données morphologiques dont l'intérêt est capital et qui constituent ma contribution personnelle à l'étude du sujet.

MÉTHODES

Méthodes chimiques. Deux méthodes ont été employées.

I°. MÉTHODE COLORIMÉTRIQUE DE LAPICQUE. Après Dastre et Floresco, Tedeschi en a vérifié la valeur.

Pesée de l'échantillon à analyser. Le foie lavé est pesé : on prélève environ 10 grammes de tissus frais ou 2 grammes de tissus secs. (Si la

quantité de fer est supposée très grande, opérer sur de plus petites quantités, parce que la quantité la plus convenable au dosage est un millig. de fer, quantité qui est contenue dans 10 gr. de foie frais; si la quantité de fer est supposée petite (organes pauvres en fer) prélever 40 à 50 gr. de tissu frais, ou 8 à 10 gr. de tissu sec).

Préparation de la liqueur colorimétrique. Ne pas calciner (pour ne pas s'exposer à volatiliser le fer à l'état de chlorure ou à l'insolubiliser en calcinant trop fortement l'oxyde). « On détruit la matière organique par l'acide sulfurique dans le récipient même où se fait la pesée du tissu. Le tissu frais ou sec est introduit dans un ballon de verre de Bohême de 125 cc. de capacité, préalablement taré. On pèse par différence le tissu introduit. On ajoute de l'acide sulfurique pur, bien exempt de fer, environ 1 cc. d'acide par gramme de tissu frais : c'est-à-dire dans le cas présent 8 à 10 cc., et on laisse macérer à froid pendant environ 4 heures.

Cette macération préalable est utile pour ralentir la violence de l'action et supprimer les projections qui pourraient se produire au moment où l'on chauffera, Si on opère sur le tissu sec au lieu du tissu frais, on peut s'en dispenser, et l'on procédera immédiatement aux opérations suivantes :

Dans une hotte vitrée, d'où le fer est exclus ou protégé par une épaisse peinture, on place des ballons dans une position inclinée sur un support de cuivre au-dessus d'un bec de gaz et l'on conduit la chauffe avec précaution, ralentissant la flamme de manière à éviter les projections. La matière organique se dissout. A la fin de l'opération, on pousse la flamme de manière à éliminer l'eau et à amener l'acide sulfurique près de son point d'ébullition, ce dont on est averti par la disparition des épaisses vapeurs blanches qui chargeaient l'atmosphère du ballon, maintenant transparente.

On écarte alors le ballon du feu : on le laisse refroidir un peu et on y fait tomber, au moyen d'un flacon compte-gouttes, de l'acide azotique exempt de fer et on agite. Le contenu du ballon qui était noirâtre et ses parois qui étaient mouchetées d'éclaboussures noirâtres se décolorent et passent au rouge clair, en même temps qu'il se dégage des vapeurs nitreuses.

On chauffe de nouveau et on recommence les mêmes opérations jusqu'à ce que les parois soient propres et la liqueur claire ou légèrement colorée en jaune verdâtre. Il est bien entendu qu'on réajoute au besoin de l'acide sulfurique au cours de l'opération, s'il diminuait par trop par suite de la volatilisation. A la fin, au contraire, on poussera la chauffe s'il était en excès. La quantité finale de liquide ne doit pas dépasser sensiblement 2 cc. Le fer s'y trouve au fond sous l'apparence d'une fine poudre cristalline (sulfate ferrique). Avec beaucoup de précautions, on ajoute environ 20 cc. d'eau et on fait bouillir jusqu'à dissolution complète du précipité cristallin. On laisse refroidir. On a alors une liqueur claire pâle, jaune verdâtre, prête pour la colorimétrie.

Solution d'analyse et solution type. — Dans une petite fiole dont le long col porte deux traits de jauge à 20 et à 25 cc., on verse la liqueur précédente ; on ajoute l'eau distillée qui a servi à rincer le ballon et grâce

à des rinçages successifs, on amène le liquide au trait 20. On ajoute 5 cc. d'une solution à 10 o/o de sulfocyanate d'ammoniaque. On agite. On obtient ainsi une coloration rouge. C'est cette *solution d'analyse* qui devra être comparée à la solution type dans le colorimètre de Laurent.

La solution type est obtenue en dissolvant à chaud 0 gr. 500 de fil d'archal bien décapé dans l'eau distillée additionnée d'acide sulfurique pur, en excès, et d'acide azotique. L'ébullition est continuée une demi-heure. Après refroidissement, on étend à un litre. 20 cc. de cette liqueur contiennent 1 centigramme de fer. Si on ajoute à cette liqueur 5 cc. de sulfocyanate d'ammoniaque à 10 o/o on a une coloration rouge très intense.

Cette solution sert seulement de solution mère. On en étend une partie en dizième, en sorte que 20 cc. de la « solution type » contient 1 milligramme de fer.

On compare dans le colorimètre de Laurent, avec les précautions qu'impose toute méthode colorimétrique, les deux solutions, solution d'analyse et solution type. Dans les conditions de l'expérience (Lapicque) ,sous le même volume, la teinte est proportionnelle à la richesse en fer ; inversement, à égalité de teinte la richesse en fer est en raison inverse des épaisseurs traversées par la lumière.

Comparaison colorimétrique. - Pour éviter toute erreur relative aux différences d'éclairage, on ne compare pas directement les deux liqueurs entre elles. Mais on les compare toutes deux au même étalon de couleur fixe, placé d'un côté de l'appareil, tandis que les deux liqueurs sont successivement placées de l'autre côté, dans le godet. On fait mouvoir le manchon vide, c'est-à-dire varier l'épaisseur sous laquelle on examine la liqueur, jusqu'à ce que sa teinte soit exactement celle de l'étalon. On lit cette épaisseur (e') à un demi-millimètre près au moyen du vernier.

On lit de même l'épaisseur (e) correspondant à la solution type. Etant donné qu'à égalité de teinte la teneur en substance active est la même, il y a autant de fer dans (e) et dans (e'). Soit p la quantité de fer contenue dans l'unité de volume, p' la quantité de fer contenue dans l'unité de la solution à analyser, le volume du colorimètre est B (base $\times$ épaisseur) le cylindre du colorimètre contient donc $B \times e \times p$ de fer pour la solution type, $B \times e' \times p'$ pour la solution à analyser. A l'égalité de teinte, ces deux quantités sont égales donc $p' = p \frac{e}{e'}$. Si l'unité de volume contient 1 millig. de fer, $= X \frac{e}{e'} \times 1 = \frac{e}{e'}$ mgr. X étant la quantité de fer dans le poids de tissus employé. Dastre et Floresco. La fonction martiale du foie. *Archives de physiologie. 5e série. T. X 1898 pp. 176-191).* — L. Lapicque : Observations et expériences sur les mutations du fer chez les vertébrés. *Thèse faculté des sciences, Paris 1897.*

2. méthode de neumann. (A. Neumann. Einfache Voraschungs methoden. *Zeitsch. f. physiol. Chemie. T. XXXVII 1902).* Grossenbacher et Zimmerman l'ont un peu modifiée pour doser le fer dans les matières fécales.

1° *Peser les excréments. Détruire les albuminoïdes.* — Au-dessous d'une cheminée qui tire bien, mettre un ballon en verre d'Iéna, surmonté d'un entonnoir à tube capillaire maintenu par un cercle de verre. Introduire dans le ballon 10 à 15 gr. d'excréments et 40 cc. d'un mélange à parties égales d'acides sulfurique et azotique concentrés. Attendre un moment, puis chauffer à feu doux. L'entonnoir est rempli de mélange acide qui tombe goutte à goutte. La destruction complète exige 60 à 80 cc. d'acides.

Pour savoir si l'opération est finie, arrêter le chauffage ; si la solution n'est pas claire, recommencer à chauffer ; si elle est incolore ou jaune clair, laisser refroidir. Neumann exige que le liquide froid soit incolore comme de l'eau ; Grossenbacher l'a vu souvent rester verdâtre.

Ajouter alors 3 fois plus d'eau qu'on a introduit d'acides. Bouillir 5 à 10 minutes : il s'échappe des vapeurs brunes par décomposition de l'acide nitrosulfurique. Le précipité blanc est dû aux phosphates alcalino-terreux.

2° *Dosage par la méthode iodo-métrique.* — Cette méthode est plus simple et plus précise que le dosage au permanganate ; elle permet en outre de doser le fer à l'état d'oxyde et ne nécessite pas sa réduction préalable.

On se sert de : a) *Réactif de zinc.* Dissoudre séparément environ 25 grammes de sulfate de zinc et 100 grammes de phosphate de soude ; réunir les deux solutions et dissoudre le précipité de phosphate de zinc par juste ce qu'il faut d'acide sulfurique étendu ; compléter au litre. b) *Solution de thiosulfate* de soude à n/250 environ : Solution mère : dissoudre 40 grammes de thiosulfate de soude dans environ 1 litre d'eau et conserver en flacon brun ; Solution usuelle : étendre 5 cc. de la solution précédente dans 100 d'eau. La solution de thiosulfate s'affaiblit en vieillissant ; il faut la titrer assez souvent.

Titrage de la solution de thiosulfate à l'aide d'une solution ferrochlorhydrique à 2 mgr. de fer pour 10 cc.

La solution ferrochlorhydrique est obtenue de la manière suivante : dans un ballon d'un litre, mettre exactement 20 cc. de la solution ferrochlorhydrique de Fresenius formule de Kahlbaum ; ajouter environ 2 cc. d'HCl concentré et compléter exactement à un litre. Conserver en flacon brun.

Pour titrer le thiosulfate, mettre dans un ballon exactement 10 cc. de la solution ferrochlorhydrique, étendre d'eau, ajouter quelques centimètres cubes de la solution d'amidon et un gramme environ d'iodure de potassium. Chauffer entre 50 et 60°. Quand, de bleu, le liquide est devenu incolore (pour passer au violet après 5 minutes), on lit la quantité de thiosulfate employée, quantité qui correspond à 2 milligrammes de fer.

Dosage du fer dans la solution acide de matières fécales. — Faire bouillir 10 minutes cette solution et laisser refroidir. (S'il y a peu de fer, il faut, pour que la libération de l'iode soit proportionnelle à la quantité de fer, ajouter exactement 10 cc. de la solution ferrochlorhydrique ; soustraire à la fin du dosage la quantité de thiosulfate qui correspond au volume de la solution ferrochlorhydrique). Ajoutez 20 cc. de réactif de zinc. (Cette quantité suffit pour 5 à 6 millig. de fer ; s'il y a plus de fer, mettre proportionnellement plus de réactif de zinc). Neutraliser par l'ammoniaque

d'abord concentré, puis étendu ; ajouter un petit excès d'ammoniaque pour faire disparaître le précipité de zinc. Porter à l'ébullition suramiante. (Si l'on a employé beaucoup d'ammoniaque pour dissoudre un précipité abondant, se méfier d'une déflagration possible du liquide). Chauffer dix minutes après le début du précipité cristallin ; laisser déposer, filtrer à chaud. Une parcelle de filtrat ne doit pas donner de coloration rouge par l'acide chlorhydrique et le sulfocyanate de potassium, sinon il faut recommencer le chauffage.

Laver le filtrat plusieurs fois à l'eau chaude. 5 cc. de la dernière eau de lavage, additionnée d'amidon, de quelques cristaux de KI et de quelques gouttes d'HCl ne doit donner aucune ou presque aucune coloration violette. Alors bien laver 4 à 5 fois à l'eau chaude. La dernière eau de lavage ne doit pas plus donner que le filtrat de coloration rouge par le sulfocyanate de potassium. Tout le fer est alors dans la solution chlorhydrique.

Neutraliser par l'ammoniaque étendue jusqu'à précipité blanc de zinc, puis dissoudre juste ce précipité par addition goutte à goutte d'acide chlorhydrique étendus. La solution est absolument claire.

La titrer à l'aide du thiosulfate de soude par le même procédé que l'on a titré 10 cc. de solution ferrochlorhydrique (soit 2 mgr. de fer).

Si a cc. de thiosulfate correspond à 2 mgr. de fer, b cc. à x, $x = \frac{2 \times b}{a}$

Remarque. S'assurer que les produits employés sont exempts de fer et titrer de temps en temps ses solutions.

3° On peut encore doser le fer par le *permanganate*. Launoy (le fer du sang chez la poule. Soc. de Biologie 8 oct. 1913, pp. 248-249) indique la marche à suivre pour évaluer le fer du sang. Le sang est recueilli dans une veine rapidement et aseptiquement pour éviter toute coagulation hâtive ; dans un ballon on met juste 5 cc. de sang et les quelques centimètres d'eau distillée nécessaires pour laver la pipette ; on ajoute 8 cc. d'SO^4H^2 chimiquement pur à 66 degrés. La destruction est faite à chaud sans addition d'acide nitrique ; la liqueur claire obtenue est égale à 2 à 3 cc. : on lui ajoute 30 à 40 cc. d'eau redistillée bouillie.

L'oxyde ferrique est réduit par H^2S au bain-marie à l'ébullition. Quand la réduction est totale, on chasse H^2S (pour opérer rapidement, changer le bouchon de caoutchouc et les tubes abducteurs et adducteurs du gaz) par un fort courant d'acide carbonique à chaud. On laisse refroidir dans un courant de CO^2 ; on titre *dans le matras même* par une solution de permanganate à $\frac{N}{100}$ titrée par l'acide oxalique. Le titre de la solution de permanganate doit être souvent vérifié.

Méthodes histologiques. Elles sont classiques et je crois inutile d'y insister longuement.

Coloration macroscopique des pièces sidérosiques. — Prélever des petits fragments d'organes et les plonger dans une solution à 3 % de ferrocyanure de potassium acidulée par quelques gouttes de HCl. Les tissus sidérosiques virent au bleu plus ou moins intensément et plus ou moins vite.

Coloration sur coupe. — C'est la méthode que nous avons employée. Fixer des petits fragments dans l'alcool, le liquide de Bouin, de Flemming, de Tellyesnicki, etc. Lorsqu'on ne recherche pas de très fins détails cellulaires, l'alcool est extrêmement commode et très suffisant ; nous nous sommes souvent aussi servi du liquide de Bouin. Inclusions à la paraffine et coupes ; il est utile d'avoir de la même pièce des coupes fines et des coupes plus épaisses.

Les auteurs recommandent de démasquer le fer en traitant les coupes par une solution d'acide azotique à 3 p. 100 dans l'alcool à 95°. Ce temps est presque toujours inutile.

Les coupes sont laissées pendant *au moins* 20 minutes dans une solution saturée de ferrocyanure de potassium. On égoutte et on plonge dans une solution chlorhydrique à environ 1 p. 100. Les tissus très riches en fer deviennent bleus en quelques instants. Après quelques temps de séjour dans l'HCl, on lave jusqu'à ce que toute trace d'acide ait disparu.

On colore ensuite par les procédés usuels. Après l'alcool et le Bouin, l'hématéine-éosine et l'hématéine-Van Gieson sont les méthodes de choix. Quelques personnes cependant distinguent mal les bleus des violets de l'hématéine. On colorera alors les noyaux par les rouges, tels que le magenta, la safranine.

Nous estimons que le virage au bleu par l'emploi successif du ferrocyanure de potassium et de l'acide chlorydrique est le meilleur procédé pour déceler le fer. Cependant la coloration s'atténue après plusieurs mois et il est utile pour garder ses documents de dessiner certaines préparations.

I Dosage du fer excrété par les dératés

Le corps rejette chaque jour une certaine quantité de fer que l'on retrouve dans l'urine et dans les fécès (1).

Mais l'importance de ces deux voies d'élimination est très inégale. L'urine contient, à l'état normal, si peu de métal qu'on peut en négliger l'analyse (2). Cet examen devient important au cours de certains processus pathologiques (3) et lorsqu'on introduit artificiellement dans l'organisme une grande quantité de

(1) La desquamation de l'épithélium cutané enlève peut-être à l'organisme un peu de fer. Il semble, en l'état actuel de nos connaissances, que cette élimination soit négligeable. Les analyses n'ont pas révélé de fer dans les poils.

(2) Chez l'homme, les urines contiennent environ 1 mg. de fer (0.897 à 1.189 Neumann et Mayer ; 2 m 9 à 3,2 suivant le régime mixte ou carné, Bartoletti ; 0,616 à 0,952 Maria Ines Fini) ; le chiffre est à peu près le même chez les herbivores et les animaux domestiques.

(3) Le fer urinaire diminue dans certaines affections du foie, chez les diabétiques (Neumann et Mayer), dans certaines leucémies et chloroses (Bartoletti) ; il augmente dans certaines anémies graves (Hansen et Borchmann, M. Ines Fini) et dans l'érythrémie.

fer [1]. Après injection sous-cutanée d'hémoglobine, par exemple, j'ai vu, dans certaines espèces, les cellules rénales gavées de grains métalliques.

Ce sont les fèces qui, habituellement, contiennent la presque totalité du fer excrété. Il s'y mêle du fer alimentaire non absorbé, mais ce résidu est minime et les chercheurs avertis évitent sans peine qu'il ne constitue une cause d'erreur dans leurs expériences. Le fer fécal doit être surtout considéré comme un déchet rejeté par les diverses parties du tube digestif, région fundique de l'estomac, foie et surtout intestin grêle [2].

Toutes choses égales d'ailleurs, *la valeur de l'excrétion ferrugineuse n'est pas la même chez les animaux dératés et chez les témoins.*

Pendant dix mois, Grossembacher et Zimmermann ont étudié l'excrétion du fer chez deux chiens dératés peu après leur naissance[3]. Le tableau ci-joint (p. 12 et 13) résume les dosages.

Les recherches des auteurs ont un intérêt considérable et les quelques critiques que je désire faire n'en diminuent en rien la valeur.

1°. Grossenbacher ne donne pas le poids de ses animaux au moment de chaque expérience : on ne peut donc avec certitude calculer l'excrétion par kilo. Mais chacune des deux séries était composée d'animaux de même portée, et si l'on se reporte aux tableaux de croissance (donnés au début du mémoire) leur poids était sensiblement le même.

2°. La colonne 3 de mon résumé donne les moyennes d'excrétion par jour : il existe des différences énormes entre le dératé et le témoin. Mais les chiffres de Zimmermann *sont trompeurs.* Le témoin de la première série est mort ; le dératé de grande taille est mis en parallèle avec un chien qui reste tout petit.

Je sais bien que l'auteur compare ses chiffres à ceux que donnent Voit (4) et Gottlieb (5) pour les chiens normaux : ce procédé donne évi-

(1) Les auteurs donnent des résultats contradictoires. Il semble que le fer urinaire augmente mais dans des proportions minimes ; après une injection, cette augmentation est assez forte, mais passagère (Maria Ines Fini) ; si les autres organes excréteurs sont saturés de fer, l'élimination urinaire devient notable (Landau). Je crois que le fer lié à des substances organiques passe plus volontiers à travers les reins que le fer à l'état de sel minéral.

(2) Pour 31 mgr. de fer exécré en 24 heures, l'intestin grêle en rejette environ 24 ; l'antre pylorique 1, les voies hépatiques 5 (Morat et Doyon).

(3) Et élevés dans des cages *de verre.*

(4) Voit. — Physiologie des Gesamtstoffwechsels. Hermanns Handbuch. Bd VI. S. 384.

(5) Gottlieb. — Uber die Ausscheidungsverhältnisse des Eisens Arch. f. physiol. Chemie, Bd VI Heft 5 ; S. 371-386.

dlemment des indications précieuses, mais il nous paraît plus simple de rapporter *l'excrétion ferrugineuse au kilo d'animal par jour.*

Nous avons fait ce calcul et nous en donnons les résultats dans la colonne 4. Or, en rapportant l'excrétion au kilo, les résultats de Zimmermann concordent avec les nôtres sur les deux points qu'ils différaient.

3° Zimmermann dit : « Les dératés excrètent 10 mois après la splénectomie plus de fer que les témoins ; il ne se fait pas de compensation ».

Mais lisons la colonne 4, la différence d'excrétion entre le chien dératé et le témoin diminue régulièrement du 2e au 10e mois et cette compensation progressive est conforme à nos résultats.

Dans les expériences de Zimmermann d'ailleurs, elle *semble* à mon avis, s'établir *trop vite*. En effet, si j'ai bien compris l'auteur, c'est toujours le même témoin qui a servi dans diverses expériences. Or, il a reçu du fer en injection sous-cutanée, on a même dans l'avant-dernière épreuve, produit une hémolyse assez considérable. Les examens histologiques prouvent (le fait est d'ailleurs bien connu) que le fer achève de s'éliminer avec une extrême lenteur. Dans la VIIe expérience, le témoin excrète 1 mgr 34 par kilo et ce chiffre comparé aux précédents apparaît trop grand. Je crois pouvoir affirmer que les produits de destruction de l'hémoglobine (exp. VIII) continuent encore à s'excréter et viennent fausser les résultats.

La compensation s'établit donc peu à peu, mais elle n'est pas complète dix mois après l'opération. Asher a sacrifié ses chiens le 11e mois; il n'existait pas de rate accessoire, les ganglions mésentériques étaient de volume normal et n'avaient pas le caractère de glandes hémolymphatiques. L'auteur conclut à l'absence de suppléance. Cette assertion me paraît insuffisamment établie par le simple examen macroscopique.

4° Zimmermann dit : » L'injection sous-cutanée d'un sel de fer aug- « mente peu l'excrétion ferrugineuse, dératés et témoins se comportent à « peu près de la même façon. La rate joue un rôle tout à fait accessoire « dans le métabolisme du fer artificiellement introduit dans le corps ».

Or, en rapportant l'excrétion journalière au kilo d'animal on voit que : à dose égale le fer introduit, le dératé excrète 2 fois plus de fer que le témoin 5 mois après la splénectomie 1,8 fois plus le 7e mois, 1,2 le 8e mois. — *b*, l'excrétion ferrugineuse est notablement augmentée ; même le 8e mois, et pour l'introduction de 460 mg. de fer, l'excrétion atteint les valeurs qu'elle a pendant la diète albuminurique, diète « qui augmente beaucoup l'excrétion du fer ».

Dans la 1re expérience le dératé a reçu 345 mg. de fer, il en a rejeté 223,13 soit 64,64 o/o

2e	»	normal	»	345 »	51,88	»	15,04 o/o
3e	»	dératé	»	230 »	139,31	»	40,05 o/o
4e	»	dératé	»	230 »	92,44	»	40,19 o/o
5e	»	témoin	»	230 »	37,52	»	16,31 o/o

Or si l'on reporte au poids dans la :

JOURS 1	Teneur en fer des matières fécales en mgr 2	Moyenne d'excrétion de fer par jour en mgr 3		Excrétion par kilo d'animal en mgr 4	ALIMENTATION 5	PARTICULARITÉS 6	CHIEN 7	POIDS 8
I	1	29,22	**24,58**	(12,29)	250 gr. Lait. Froment, Farine de maïs.	»	**Dératé II** Dératé depuis 2 mois environ.	»
	2	19,94						
	1	22,70	20,93	**22,21**		Le quatrième jour de l'expérience, on ajoute à la ration 1 gr. de ferrum carbonicum saccharatum, soit 100 mg. de fer.		»
	2	22,08						
	3	18,00						
	4	22,18						
	5	26,09						
	6	18,18						
	1	6,44	9,32	12,46	6,23		*Témoin II*	»
	2	10,33						
	3	11,20						
	4	20,16						
	5	14,19						
II	1	21,25	**25,41**	(12,69)	Diète complète.	»	**Dératé II** Dératé depuis 2 mois environ.	»
	2	28,84						
	3	26,13						
	1	6,03	6,03	3,01		»	*Témoin II*	»
III	1	23,88	**22,25**	(5,56)		»	**Dératé I** Depuis 2 à 3 mois	»
	2	20,63						
	1	6,95	10,03	(2,26)		»	*Témoin I*	»
	2	4,06						
	3	9,04						
IV	1	16,16	**16.31**	(2,81)	300 gr. Lait. Froment. Farine de maïs.	»	**Dératé I** Depuis 4 mois et demi	»
	2	15,76						
	3	18,52						
	1	8,47	9,28	(1,16)			*Témoin I*	»
	2	10,09						
V	1. 2 et 3	18,43	**20,31**	**4,14**	Viande de cheval 300 gr.	*Injection sous-cutanée de lartrateferricosodique* chacun des 3 premiers jours, de l'expérience, soit *346 mg fer.*	**Dératé II** Depuis 5 mois et demi environ	4,950
	4	37,83						
	5	44,59						
	6	21,02						
	4 premiers	30,70	7,41	2,05			*Témoin II*	3,650
	3 derniers	21,18						
	7 jours	139,31	**19.90**	**1,95**	Vi. de cheval. 450 gr.	Id. Veille du début et 3e jour, s. 230 mg fer.	**Dératé I** dep. 6m. env.	10,250
	2e jour	27,49	**15,40**	**1,22**	Amidon. 100 g. Grais. de porc, 50 g. Sucre, 50 g. Petit-lait, 50 g.	Id. Veille du début et 3e jour, soit 230 mg. fer.	**Dératé I** Depuis 7 mois environ	12,650
	2 suivant	13,09						
	2 derniers	51,86						
	4 jours	25,86	5,50	1,05		Id. Veille du début et	*Témoin II*	5,0

(Grossenbacher ne donnant pas le poids de ses animaux, les chiffres ci-contre sont inexacts. Ils sont calculés d'après les courbes de développement données par Grossenbacher comme si les chiens de la série II pesaient 2 kil. à 2 mois, ceux de la série I 4 kilos à 2 mois et 6 à 4 mois.)

VI	1	23,89	19,65	1,37	Amidon 75 gr. Sucre 75 gr. Graisse 95 gr. Pas d'albumine	»	**Dératé I** Depuis 8 mois environ	14.300 maigrit de 850 gr. pendant l'expérience
	2	23,41						
	3	19,36						
	4	—						
	5	25,06						
	6	31,87						
	7	18,09						
	6 jours	27,88	6,12	1,07	Amidon 50 gr. Sucre 50 gr. Graisse 50 gr. Pas d'albumine	»	*Témoin II*	5,700 maigrit de 300 gr. pendant l'expérience
	2 suivants	4,11						
	9e	6,93						
	2 suivants	32,22						
	3 suivants	5,03						
	15e	15,70						
VII	2 premiers	29,85	8,71	1,34	Même régime	»	*Témoin II*	6.500 A engr. de 250 gr pendant l'expér.
	3 suivants	10,80						
	6e jour	24,05						
	2 premiers	29,39	**22,19**	**1,34**	Même régime mais en plus albumine 30 gr.	»	**Dératé I** Depuis 9 mois environ	16.550 Amaigrissement pendant l'expérience, 200 gr.
	3e	27,30						
	4e et 5e	26,51						
	3 derniers	79,37						
VIII	1er et 2e	25,16	**11,74** 10,99	**1,70**	Petit lait 50 gr. Sucre 25 Graisse 25 Amidon 25	Injection sous-cutanée de 1 gr. de *pyrodine* et 1 gr. de pyrodine per os, les 1er, 2e et 4e jours de l'expérience	**Dératé II** Depuis 8 mois environ	6.960
	3e, 4e, 5e	33,53						
	6e	7,28						
	1er et 2e	28,87	8,42	1,50			*Témoin II*	5.640
	3e et 4e	14,11						
	5e	4,12						

Rapports entre l'excrétion ferrugineuse chez les déralés et chez les témoins

Dans l'expérience I 2 environ 3e mois environ.
» II 4 »
» III 2,4 » 3e mois »
» IV 2.4 » 5e mois »

Dans l'expérience V 2 6e mois
1,8 7e mois } injection de fer.
1.2 8e mois
Dans l'expérience VI 1,3 9e mois environ (diète).
» VIII 1,1 9e mois
» VII 1 10e mois

1re expérience,	le dératé a	gardé	7,2 o/o	de fer injecté	par kilo.
2e »	le normal	»	13,1	»	
3e »	le dératé	»	5,87	»	
4e »	le dératé	»	3,17	»	
5e »	le normal	»	12,4	»	

c'est-à-dire que le chien normal retient environ *deux fois plus de fer par kilo que le chien dératé.*

En tenant compte de ces remarques, voici les conclusions des recherches de Grossembacher et de Zimmermann.

1° La quantité de fer rejetée avec les matières fécales (1) est très notablement plus grande chez les chiens dératés que chez les chiens normaux.

2° Cette augmentation de l'excrétion ferrugineuse dure longtemps, on la constate encore très nette 8 à 9 mois après la splénectomie ; *mais la différence entre les chiens normaux et les dératés s'atténue progressivement à partir du cinquième mois environ et peu à peu apparaissent des phénomènes de compensation.* (2)

3° La diète d'albuminoïdes, qui réalise l'autophagie de l'animal (3), provoque une grande augmentation de l'excrétion ferrugineuse ; cette excrétion est beaucoup plus considérable chez les dératés que chez les normaux.

4° *La même différence se retrouve chez les chiens qui ont reçu des sels de fer en injections sous-cutanées. Les normaux retiennent beaucoup moins de fer que les dératés* (2).

5e Les poisons hémolysants augmentent l'excrétion du fer ; chez les dératés la perte est plus grande que chez les normaux ; mais la différence n'est pas très considérable, *ce qui peut tenir, dans les expériences des auteurs, à la date éloignée* de la splénectomie (2).

R. Bayer a pu étudier l'excrétion ferrugineuse chez un jeune homme splénectomisé à la suite d'une rupture de la rate. Il rappelle des travaux d'Asher et arrive aux mêmes conclusions que lui. Voici les chiffres qu'il donne :

(1) Grossembacher a vérifié que l'excrétion urinaire est négligeable. Je crois que Zimmermman, qui a provoqué des hypersidérémies, aurait eu intérêt à doser le fer urinaire.

Il n'y a pas de rapport entre la quantité de fer rejetée et le poids humide ou sec des matières (Grossembacher, Zimmermann). L'appétit et l'état général étaient analogues chez les dératés et témoins.

(2) Les conclusions *contraires à celles de Asher et Zimmermann* sont en italiques.

(3) Cette autophagie, comme l'ont montré divers auteurs, porte surtout sur les muscles, et l'hémoglobine musculaire disparaît en partie.

JOURS	HOMME DE 16 ANS DÉRATÉ POIDS 41 KILOS 13e à 27e jour après l'opération			TÉMOIN SAIN DE 16 ANS (FRACTURE) POIDS 49 K. 500				MOYENNES PAR KILO			
								DÉRATÉ		TÉMOIN	
	Urines	Mat. féc.	Total	Urines	Mat. féc.	Total		Mat. féc.	Total	Mat. féc.	Total
1	—	—	—	—	—	—	Régime riche en fer	»	»	»	»
2	—	—	—	—	—	—					
3	2,2459	—	—	—	—	—					
4	—	—	—	—	6,2440	—					
5	—	—	—	—	2,0000	—					
6	1,4042	3,7237	5,1279	0,8719	10,5274	11,3993		0,226	0,270	0,169	0,197
7	—	4,6342	4,6342	—	0	?					
8	3,8235	14,7942	18,6177	3,5221	28,0744	26,6063					
9	2,0964	14,3832	16,4736	1,0638	0	1,0638					
10	—	3,1021	—	—	8,5864	—	Régime pauvre en fer	0,178		0,147	
11	0,8201	4,2834	—	0,2493	0	—					
12	—	0	—	—	20,4399	—					
13	0,3037	15,2666	15,5703	—	0	—					
14	—	10,0718		—	8,7463	—					
	Même dératé 3 mois après l'opération. (Poids 52 kilos)			Témoin ostéomyélite du tibia Poids 44 k. 5							
1	1,4139	16,5331	17,9480	0,8841	10,9823	11,8664	Régime pauv. en fer riche en alb.	0,279	0,303	0,183	0,216
2	1,5601	15,4391	16,9952	0,3591	7,9745	8,3336					
3	0,6743	11,6453	12,3196	1,8396	6,7542	8,6938					
4	3,1018	7,2309	10,3327	0,0156	3,3714	3,3870	Régime pauv. en fer pauv. en alb.	0,113	0,167	0,079	0,081
5	2,0692	6,9157	8,9249	0,4866	6,7627	7,2493					
6	3,2308	3,6393	6,8701	—	0,5683	?					
7	0,4358	35,1254	35,5612	0,8384	6,8181	7,6565	Régime riche en fer	0,512		0,505	
8	—	12,3637	—	—	30,9090	—					
9	—	32,7129	—	—	37,751	—					

II. Dosage du Fer dans les organes des dératés

A l'état normal la rate est l'organe le plus riche en fer de l'économie[1]. Lorsqu'on fait ingérer à des animaux du fer organique ou minéral, ou quand on injecte par une voie quelconque une solution ferrugineuse, c'est surtout dans la rate que se dépose le métal[2].

Après la rate vient le foie qui contient un dixmillième et demi environ de son poids de fer[3], le sang en renferme cinq dix millièmes (Moral et Doyon). Je ne connais pas de documents précis sur la teneur en fer de l'intestin.

L'ablation de la rate amène de grandes perturbations dans la répartition du fer dans l'organisme.

1° *Quantité de fer contenue dans tout le corps.*

Je ne connais, sur ce point, aucun travail exécuté sur les mammifères.

Ce serait là cependant un renseignement capital qu'il sera nécessaire d'acquérir.

Gambarati a bien compris l'importance du problème, mais il a dosé le

---

(1) Les rates de fœtus et de nouveaux-nés sont relativement pauvres en fer; la quantité de métal augmente avec l'âge; cependant chez les vieux animaux les dosages donnent des résultats variables (Lapicque, Stockmann, Hall, Nasse, Kruger, Tedeschi, etc.). Voici les chiffres que donne Tedeschi pour les petits animaux de laboratoire

Lapin, de 0 mg 11 à 1,77, moyenne de 51 animaux 0,375 pour mille.

Lapins de 60 à 90 jours 0,11 à 1,38, moyenne de 28 animaux, 0,30 °/₀₀.

» 2 à 3 ans 0,18 à 1,77, » de 13 animaux, 0,59 »

» plus de 5 ans 0,14 à 0,84, « de 9 animaux, 0,29 »

Cobaye, 0,47 à 1,10, moyenne 0,88 par mille. Fœtus de cobaye 0,28 à 0,56, moyenne 0,398

La grossesse provoque une diminution du fer splénique (Lapicque, Charrin, Guillemonat et Levaditi, Bianchi). La rate est relativement pauvre en fer après des saignées répétées et au cours de certaines maladies chroniques (Lapicque, Tedeschi).

(2) Tous les auteurs. Tous les processus hémolytiques augmentent la teneur en fer de la rate.

(3) Dans beaucoup d'espèces animales, le foie des jeunes animaux est plus plus riche en fer que celui des adultes Bunge, Lapicque, Biefeld, Mayer). Après la naissance la richesse en fer diminue rapidement pour atteindre le taux normal vers le cinquième mois. L'alimentation n'influe pas sur la teneur en fer du foie (Dastre et Floresco); cependant, d'après Sérégé, dont les expériences sont discutées, le lobe droit, irrigué par la veine mésaraïque, contient, en une période digestive, plus de fer que le lobe gauche, irrigué par la veine splénique. Pour Novi, une alimentation riche en albumine augmente notablement la quantité de fer dans le foie.

fer chez la grenouille, animal qui ne se comporte pas comme les mammifères après la splénectomie.

Chez les dératées, il a trouvé une diminution de fer total dans le corps. La grenouille d'hiver contient de 0 gr. 036 à 0,0387 pour cent de fer, soit en moyenne 0,0371. De ce nombre on doit déduire 0,0140 o o, qui représente le fer contenu dans les matières intestinales. Chez les grenouilles dératées, les chiffres suivants ont été obtenus :

INTESTIN NON LAVÉ		INTESTIN LAVÉ	
Jours depuis l'opération	Fer o/o	Jours depuis l'opération	Fer o/o
22e	0,0124	43e	0,0164
23	0,0146	44	0,0145
30	0,0155	45	0,0153
69	0,0264	58	0,0246
60	0,0275	60	0,0289
Moyenne : 0,192 (Normale : 0,0371)		Moyenne : 0,0199 (Normale : 0,0192)	

Il est curieux de constater que les matières intestinales des grenouilles dératées ne contiennent pas de fer.

2° *Quantité de fer contenue dans les parois de l'intestin.*

Aucun dosage n'a été fait à notre connaissance.

3° *Quantité de fer contenue dans la moelle osseuse.*

Tedeschi a vu que le fémur (moelle et os) de lapins et de cobayes dératés est plus riche en fer que celui des animaux intacts.

La quantité de fer contenue dans un fémur de cobaye est en moyenne de 0,06 o/oo ; elle atteint 0,109 chez les dératés. Chez le lapin la moyenne normale est de 0,033 ; les dératés de 100 à 150 jours donnent une moyenne de 0,081.

4. *Quantité de fer contenue dans le foie des dératés*

Voici les chiffres donnés par Tedeschi dans son important mémoire (1).

Cobayes. — Le foie normal contient 0,07 à 0,12 de fer pour 1.000 chez l'adulte.

Dératés depuis 24 heures	1 animal...	0,04				
» » 48 »	2 animaux.	0,13	0,14			
» » 20 jours	4 »	0,16	0,25	0,26	0,30	
» » 4 à 5 mois	4 »	0,14	0,19	0,22	0,89	

(1) Tedeschi ne lave pas le foie, mais détermine combien de sang renferme l'unité de volume et dose le fer du sang ; un calcul permet de savoir combien il faut soustraire au chiffre obtenu pour avoir la réelle teneur en fer du foie.

L'auteur montre dans son mémoire que le sang et les viscères du cobaye sont plus riches en fer que ceux du lapin.

Il était indiqué de doser le fer quand on en sursature l'animal dératé : Tedeschi annonce un mémoire sur ce sujet, mais nous ne l'avons pas trouvé.

Le foie de cobaye dératé contient donc de 0,04 à 0,89, en moyenne 0,24 de fer pour 1.000.

Lapins. — Le foie normal contient 0,02 à 0,50, en moyenne 0,118 pour 1000 ; mais si l'on distingue les jeunes animaux des adultes, on trouve chez les premiers beaucoup plus de fer, 0,04 à 0,35, en moyenne 0,15 ; chez les seconds, 0,02 à 0,15 en moyenne 0,066.

Le foie des adultes dératés contient de 0,03 à 0,40, en moyenne 0,19 pour mille de fer.

Dératés depuis 14 jours	3	animaux.	0,04	0,08	0,12					
»	» 100	»	5	»	0,09	0,27	0,29	0,40	0,43	
»	» 4 mois	7	»	0,14	0,20	0,21	0,22	0,22	0,29	0,31
»	» 3	»	3	»	0,11	0,05	0,03	(Ce dernier très gros et graisseux).		

L'auteur conclut que le foie des dératés est plus riche en fer que celui des témoins de même âge. Le tableau précédent montre plus encore : l'infiltration ferrugineuse atteint un maximum et diminue ensuite.

Pana formule cette conclusion avec la plus grande netteté. Chez les cobayes dératés il met en évidence trois périodes : dans les 11 à 15 jours qui suivent la splénectomie, la quantité de fer est à peu près normale (0,13 o/oo, la normale variant de 0,154 à 0,120, soit 0,136 en moyenne ; du 20e au 45e jour le fer augmente sensiblement (0,166 à 0,122, soit 0,15 o/oo en moyenne) ; enfin il diminue fortement du 59e jour au 108e (0,119 à 0,068, soit en moyenne 0,096 o/oo).

5° *Quantité de fer contenue dans le sang après la splénectomie.*

Le sang contient normalement 5 pour 10·000 (Morat et Doyon) ou 42 mgr. de fer pour cent grammes (Bartolleti).

La richesse du sang en fer varie-t-elle après la splénectomie ? Chez le lapin et le cobaye Tedeschi n'a pas trouvé de différences *sensibles* entre les animaux dératés et les témoins. Le sang des lapins normaux contient 0,25 à 0,56, en moyenne 0,35 pour 1000 de fer ; le sang des lapins dératés 0,28 à 0,46, en moyenne 0,34.

Le sang des cobayes normaux contient 0,28 à 0,46, en moyenne 0,38 de fer ; celui des dératés 0,32 à 0,55 en moyenne 0,40.

Chez le chien au contraire, le fer est diminué. Cette diminution n'est pas parallèle à celle de l'hémoglobine (1).

---

(1) Le fer sanguin fait partie intégrante de l'hémoglobine. La molécule de matière colorante est composée (Traités classiques) de Fe 1, C 712, H 1130, N 214, O 245, S 2. Mais cette composition centésimale n'est qu'approximative, car *divers sangs d'une même espèce animale peuvent, pour une même quantité d'hémoglobine, ne pas avoir la même teneur en fer.* Hoffmann. Die Rolle des Eisens bei Blutbildung. *Münch med. Woch.* 10 juillet 1899, 949) a saigné des cobayes à plusieurs reprises, puis les a nourris avec des aliments riches en fer pour accélérer la régénération : dans ces conditions l'hémoglobine se reforme assez vite mais n'acquiert que *secondairement* sa teneur habituelle en fer.

Pour Nicolas et Dumoulin (1) le nombre des érythrocytes revient vite à la normale (en 17 jours), l'hémoglobine met au contraire très longtemps à atteindre son chiffre primitif ; le fer regagne sa première valeur beaucoup plus lentement que les hématies mais plus vite que l'hémoglobine. Mosler et Schwanaert au contraire ont vu chez un grand nombre de chiens que douze mois après l'opération la quantité de matière colorante du sang est diminuée mais que celle du fer l'est encore davantage.

La question demande donc de nouvelles précisions.

Des dosages précédents, on peut conclure :

1°) La splénectomie fait varier la teneur en fer des organes et des tissus. Mais les variations ne se font pas partout et toujours dans le même sens.

Chez les mammifères :

2°) La moelle osseuse semble contenir après la splénecfomie un peu plus de fer qu'à l'état normal.

3°) Dans le foie, la teneur en fer varie peu les premiers jours, puis augmente pour atteindre une valeur assez haute, enfin elle diminue et tombe au-dessous de la normale.

4°) Le chiffre de fer hématique diminue puis se relève encore plus lentement (?) que le chiffre de la matière colorante.

Ces conclusions ne valent que pour les mammifères.

Chez la grenouille. — La quantité totale du fer paraît être diminuée dans l'organisme, bien que l'élimination intestinale du fer semble plus restreinte.

(1) Nicolas et Dumoulin. — Influence de la splénectomie sur la richesse globulaire du sang, sur sa valeur colorimétrique et sur sa teneur en fer chez le chien. Société de Biologie. T. LVII 9 juillet 1904, pp. 105-107.

Recherches personnelles sur l'état des organes après la splénectomie

Nous venons de résumer les connaissances actuelles sur les variations du fer après la splénectomie. Les recherches ne sont pas encore très nombreuses et devront être dans l'avenir reprises et complétées par le dosage du fer dans l'intestin et surtout dans la masse totale du corps. Telles qu'elles sont cependant, elles donnent des renseignements précieux, indispensables : après la splénectomie l'excrétion ferrugineuse est exagérée et certains organes, comme le foie, sont anomalement riches en fer.

Mais quand il s'agit d'apprécier la signification de cette surcharge métallique, les méthodes chimiques se montrent impuissantes. Tantôt en effet le fer entre dans l'architecture même du protoplasme cellulaire et constitue l'un de ses éléments les plus actifs, tantôt il passe ou séjourne dans la cellule à l'état de de corps relativement simple et n'apparaît pas comme partie intégrante de la cellule ; il peut alors venir, comme une enclave, se placer à côté des corpuscules protoplasmiques, ou comme une teinture, imprégner certaines formations préexistantes : même s'il est utile à la cellule, il n'en fait pas véritablement partie.

Les dosages chimiques ne distinguent pas ces deux états du fer[1].

L'analyse histologique, microchimique, n'en montre qu'un seul : le fer entrant dans la constitution des molécules complexes, appelé fer dissimulé, lui échappe ; seul apparaît le fer relativement simple, qu'on appelle fer « figuré ». Sur les cou-

(1) Le fer énergiquement dissimulé est insoluble dans le réactif de Bunge, mélange de un volume d'HCl à 25 p. 100 avec 9 parties d'alcool à 95° (Doyon) ; le fer salin et le fer faiblement lié à une molécule organique (fer figuré) s'y dissolvent. Mais cette réaction n'est facile à faire que sur des produits purs.

pes il devient d'un bleu intense sous l'influence du ferrocyanure chlorhydrique(1).

C'est ce fer figuré que j'ai étudié chez les animaux dératés. De nombreux travaux ont montré qu'il correspond aux deux stades extrêmes du cycle du métal : tantôt il vient d'arriver dans l'organisme qui ne l'a pas intimement incorporé à sa substance ; tantôt il représente un produit né de la désagrégation de molécules complexes, et en particulier de l'hémoglobine.

J'ai noté les points où se trouve le fer figuré ; j'ai essayé de suivre son évolution ; ici il traverse les cellules qui le rejettent hors du corps, là il se transforme sur place.

Localisation et évolution ne sont pas les mêmes chez les animaux dératés et chez les témoins.

Au premier abord cependant, l'examen microscopique des coupes traitées par le réactif des sels de fer ne met pas en évidence des différences nettes entre les organes des dératés et ceux des témoins. Mais chez le cobaye et le pigeon qui ont subi la splénectomie, on ne peut manquer d'être frappé par la fréquence dans le foie d'un *certain degré de sidérose*, c'est-à-dire d'une infiltration ferrugineuse non seulement des cellules de Kupffer, mais aussi des éléments glandulaires. Facilement, il est vrai, les viscères des cobayes se chargent de fer et la sidérose est pour ainsi dire constante chez les animaux qui succombent à une cachexie progressive. Mais la sidérose surprend chez des animaux absolument sains.

A priori on s'attendrait à ce que les dératés fissent plus difficilement que les autres une surcharge ferrugineuse de leurs organes. Car en l'absence de toute introduction anomale de fer, cette surcharge ne peut résulter que de la destruction des *globules rouges*. Or on considère actuellement que la rate a pour fonction essentielle de détruire les érytrocytes, et M. Bénard vient tout récemment d'insister sur cette théorie dans une thèse très documentée. On comprend mal que plus de

(1) Certains auteurs recommandent de « démasquer » le fer, c'est-à-dire de simplifier la combinaison qui le contient pour le rendre apte à donner la réaction du bleu de Prusse. Les composés intermédiaires entre le fer figuré proprement dit et le fer dissimulé peuvent ainsi être mis en évidence. Il suffit de traiter les coupes par l'alcool additionné d'un acide fort avant de les plonger dans le ferrocyanure.

Cette méthode ne m'a rendu aucun service et je n'y ai plus aujourd'hui recours que très exceptionnellement.

fer soit mis en liberté puisque la destruction globulaire doit être plutôt moins active du fait de la splénectomie.

Cependant, chez certains dératés, existe bien un certain degré de sidérose histologique, mais son intensité n'est pas telle, sa durée si persistante, sa netteté si constante chez tous les animaux de laboratoire, qu'elle puisse servir à baser une opinion.

Il fallait *exagérer la différence* entre les normaux et les dératés.

C'est le résultat que j'ai obtenu en injectant des solutions ferrugineuses : la sidérose augmente, mais son accroissement est plus considérable chez les dératés, et le fer n'est pas retrouvé chez eux aux mêmes places que chez les normaux.

Technique. — J'ai injecté divers liquides ferrugineux, solutions salines ou hémoglobine. Les solutions salines furent du lactate de fer et du tartrate ferrico-potassique. C'est à ce dernier que j'ai donné la préférence : on en dissous un gramme dans cent ou cent cinquante grammes d'eau distillée ; on doit se servir d'eau stérile et de récipients stériles, car on ne peut soumettre la solution à l'autoclave sans qu'elle s'altère. Bien préparée elle est brun jaune et absolument claire. Elle ne se conserve pas très longtemps.

L'hémoglobine a été parfois injectée sous forme de solution associée ou non à d'autres corps. Le mélange d'hémoglobine et de sucre (sirop d'hémoglobine) m'a paru produire des modifications particulièrement intenses. Le plus souvent je me suis servi d'une dilution au dizième environ d'hématies lavées et centrifugées ; dans les expériences rapportées ici, les hématies provenaient de sang humain oxalaté ou citraté ; elles ont toujours été injectées le jour même de leur prélèvement. Les doses sont rapportées plus loin ; elles furent considérables étant donné la petite taille des animaux utilisés.

Deux modes d'introduction ont été employés : *l'injection sous-cutanée* et *l'injection intrapéritonéale*. Je souligne ces mots, car la voie d'apport du fer peut avoir une grande influence sur sa destinée dans l'organisme(1).

Apporté en solutions salines, le fer s'élimine par l'intestin et le foie ; on ne trouve pas lésions appréciables des parenchy-

1) *Injectées dans les veines*, les solutions salines de fer sont toxiques à certaines doses et *déterminent de curieuses lésions* que je décrirai prochainement.

mes. Apporté en solutions complexes à base d'hémoglobine, le fer s'élimine en outre souvent par le rein ; les parenchymes sont toujours lésés ; Les injections d'hématies étrangères en particulier sont assez toxiques et déterminent, bien qu'à un moindre degré, les mêmes dégénérescences que les injections sériques.

La technique de la splénectomie est classique. Elle est très facile chez le lapin à condition de coucher l'animal sur le côté droit et de faire à la paroi abdominale gauche une incision transversale ou légèrement oblique à un centimètre environ au-dessous du thorax. — La rate est relativement plus grosse chez le cobaye que chez le lapin, mais le méso splénique est et les vaisseaux se déchirent facilement à leur insertion stomacale pour peu qu'on tire fort. — Chez les pigeons, l'incision doit être oblique en bas et en avant, à peu près parallèle au pli inguinal gauche ; couper la peau assez haut car elle se rétracte sur la patte et se déchire facilement lorsqu'on suture à la fin de l'opération ; la rate est très postérieure, presque devant la colonne vertébrale ; je l'ai cherchée au début toujours trop haut ; il faut savoir la repérer et l'enlever ensuite sans la voir au fond d'un trou ; je n'ai réussi qu'une fois à suturer avec succès le pédicule ; mieux vaut arracher avec une pince convenable et verser aussitôt quelques centimètres cubes de gélatine stérilisée fondue : l'hémorragie s'arrête et la guérison est de règle. On peut pour éviter les causes d'erreur injecter le même jour aux pigeons témoins la même quantité de gélatine. Chez les grenouilles, la rate, bien que très petite, est facile à enlever ; il suffit d'attirer l'intestin et de chercher sur la face gauche de son méso un petit corps rouge.

Malgré toutes les précautions, un certain nombre d'opérés meurent dans les jours qui suivent la splénectomie. Il en est d'autres qui meurent après quelques semaines ou même un ou deux mois ; leur autopsie peut révéler une suppuration péritonéale ; mais parfois on ne trouve rien qui explique le décès.

Je n'ai tenu compte que des animaux qui restèrent et furent tués en bonne santé et dont l'autopsie ne révéla aucune infection chronique latente.

I. Temps où sont observées les modifications

Lorsqu'on fait de pareilles expériences, on obtient au début plus de résultats négatifs que de positifs.

1° *Toutes les expériences exécutées moins de trois semaines environ après la splénectomie donnent des résultats nuls, discutables ou contradictoires.* — Il semble que l'organisme échappe non pas tout d'un coup, mais progressivement à l'influence bienfaisante de la rate. Les caractéristiques de l'insuffisance splénique n'apparaissent qu'un certain nombre de jours après l'opération. Celle-ci ne détermine d'abord aucun désordre apparent, puis s'installe une période trouble de transition, enfin les tissus souffrent. La lecture des documents recueillis peu de temps après la splénectomie serait fastidieuse et inutile, je les taierai donc.

2° *Un certain nombre de mois après l'opération, les caractéristiques de l'insuffisance splénique s'atténuent et disparaissent.* — A ce moment le foie, l'intestin, par exemple, présentent les mêmes aspects chez les dératés et chez les normaux et je n'y insisterai pas.

Cette période est cependant intéressante, car on est conduit à rechercher les organes qui suppléent la rate.

3° Le moment où les modifications morphologiques se trouvent à leur maximum est difficile à préciser exactement ; il varie d'ailleurs suivant les espèces animales.

Le cobaye et le pigeon seront tués de préférence entre le 3e et le 4e mois. Mes injections ont été en général commencées chez des animaux dératés depuis trois semaines à deux mois et se sont poursuivies un temps variable.

4° Ce mémoire ne renferme pas le protocole de tous les examens ; mais ce ne sont pas des résultats tronqués que j'apporte. Il doit être bien entendu que les documents passés sous silence établissent les remarques précédentes.

Résultats des recherches

Je n'insisterai pas sur les examens de *lapins*, car mes expériences sont incomplètes. Le lapin ne semble d'ailleurs pas un animal très favorable à l'étude de la sidérose.

Les animaux de choix sont le cobaye et le pigeon.

INJECTIONS D'HEMATIES HUMAINES CHEZ LE PIGEON. Je me suis adressé au pigeon parce que, comme l'a montré M. J. Jolly, il ne possède pas de ganglions lymphatiques. Ce n'est d'ailleurs pas à dire que le pigeon n'ait

pas de tissu lymphoïde : ce tissu est en particulier abondant dans l'intestin et le foie.

La solution que j'ai injectée est une dilution au dixième dans l'eau chlorurée isotonique d'hématies humaines bien centrifugées ; chaque dose est assez considérable (4 à 10 cc) ; l'injection est poussée en dehors du cloaque dans la loge séro-graisseuse latéro-abdominale.

Ces injections provoquent non seulement de la sidérose, mais encore des lésions parenchymateuses discrètes ou évidentes comparables à celles que produisent les injections du sérum sanguin. Après un certain nombre de mois, les pigeons deviennent malades et meurent.

Les animaux que nous avons utilisés ont été tués dans la septième ou la huitième semaine de l'expérience.

La série I et la série II (pigeons 6, 7, 8 et 11) ont reçu en 7 semaines 7 doses d'hématies ; ils furent sacrifiés 6 jours après la dernière injection. Les pigeons 6 et 8 étaient dératés depuis trois semaines au début de l'expérience, soit deux mois et demi avant l'examen des organes.

La série III (pigeons 13, 15, 16) ont reçu en 6 semaines 6 doses d'hématies. Les pigeons 13 et 15 étaient dératés, mais à l'autopsie de ce dernier, on trouva un gros fragment de tissu splénique. L'opération datait de un mois au début de l'expérience, et de deux mois et demi lors de l'examen des organes.

Examen des organes. Tableau I, page 31.

Conclusion. — (Je passe sous silence l'*élimination intestinale* qui n'a pas été recherchée exactement).

1°) L'injection d'hémoglobine humaine détermine chez le pigeon une surcharge ferrugineuse des cellules spéciales de la rate, du tissu conjonctif, et surtout du foie (amas lymphoïdes, et sidérocytes intracapillaires) ; de plus le fer s'élimine en petite quantité par le rein et par quelques autres cellules glandulaires.

2°) Après splénectomie, l'excrétion hépatique est considérable : les cellules nobles se surchargent de fer. En même temps, elles s'altèrent et l'on se trouve en présence d'une véritable hépatite pigmentaire (1).

2° Injections intra-péritonéales de tartrate ferrico-potassique a des cobayes. — Tableau II (page 32). — La solution de tartrate ferrico-potassique que j'ai utilisée était au centième. Les doses ont été introduites tous

(1) Ces résultats concordent avec ceux de Pandolfini. Cet auteur a empoisonné, par la pyrodine et d'autres poisons hématiques, des pigeons dératés et il les a trouvé moins résistants que les pigeons normaux. Comme nous, il a vu que la moelle osseuse ne se surcharge pas de fer ; c'est le foie qui emmagasine rapidement la plus grande partie du matériel de désagrégation globulaire et consécutivement s'altère. (Pandolfini. Sur une couche spéciale sous capsulaire hémolytique de la rate. J. de physiol. et de pathologie générale. T. 3. 1901. p. 912.

les deux jours. Les cobayes dératés avaient subi l'opération un mois et demi plus tôt et étaient en parfaite santé ; témoins de même âge, c'est-à-dire adultes jeunes. Les poids variaient entre 370 et 410 grammes. Tous les animaux furent tués par saignée 24 à 34 heures après la dernière injection.

La série I (cobayes 101 et 102) sacrifiée 7 semaines et demie après la splénectomie, a reçu 4 doses de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8.

La série II (cob. 103 et 104) sacrifiée 8 semaines après la splénectomie, a reçu 6 doses de 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,8, 0,8.

La série III (cob. 120 et 121 sacrifiée 10 semaines après la splénectomie a reçu 16 doses, les premières de 1 cm. les deux dernières de 2 cc.

Conclusions. — 1° Les organes, sauf l'épiploon, ne sont pas, à la suite d'un grand nombre d'injections notablement plus surchargés en fer qu'après 4 doses. Certains viscères même contiennent peut-être moins de métal. La rate est dans ce cas.

2° Les dératés sont plus chargés en fer figuré que les normaux.

3° Chez ceux-ci les viscères les plus riches en fer sont des organes d'assimilation (macrophages spléniques, cellules de Kupffer, épiploon, etc.) ; chez les dératés les organes d'assimilation retiennent moins de fer, sauf les ganglions efférents du système intestinal, mais le métal se voit en grande abondance dans les organes d'excrétion (cellules hépatiques, épithélium intestinal).

4° Chez le cobaye ayant reçu 16 injections et qui fut tué 2 mois et demi après la splénectomie, l'excrétion intestinale est à peu près aussi intense ou un peu plus faible, l'excrétion hépatique a complètement disparu : la suppléance s'établit.

3° Ligature du cholédoque chez le cobaye. — Examen des organes. Résumé : Tableau III, page 34.

Les expériences précédentes comparent chez les dératés et les témoins la destinée du fer introduit artificiellement dans l'organisme. Mais ce n'est là qu'un côté de problème. De ce qu'un tissu emmagasine d'une certaine façon le fer *exogène*, il ne s'en suit pas qu'il emmagasine pareillement le fer *endogène*, celui qui naît de la dislocation de l'hémoglobine.

Le passage des principes biliaires dans le sang détermine une destruction exagérée des globules rouges. La ligature de cholédoque est un moyen de mettre en liberté du fer endogène. A vrai dire les phénomènes sont très complexes, mais l'intérêt médical de l'ictère par rétention, les précisions que l'on possède sur les modifications structurales qu'il crée dans les organes

(Ribadeau-Dumas et Lecène) en faisait un des plus importants objets d'études.

La destinée du fer au cours de l'oblitération du cholédoque a été peu étudié. Je ne peux donner ici de mes recherches que les conclusions intéressant la physiologie splénique.

Chez les cobayes normaux la rate se surcharge de fer dans les premiers jours, puis sa richesse en pigment varie, sa structure s'altère ; vers la quatrième semaine l'intestin contient une assez grande quantité de métal ; le foie n'en renferme pas.

Chez les dératés, les modifications viscérales sont les mêmes pendant les trois premières semaines, puis les villosités intestinales se surchargent de métal et la sidérose apparaît dans le foie ; c'est une véritable cirrhose pigmentaire.

3° Expérimentation sur la grenouille. — Après avoir examiné vingt-deux grenouilles tant normales que dératées, je ne puis dire avec précision comment le fer s'assimile et s'excrète chez ces dernières. Je reprendrai avec plus de minutie mes expériences. Pour l'instant je mets seulement sous les yeux du lecteur le résumé succinct de ce que j'ai fait et je note quelques remarques qui pourront rendre service à ceux qui utilisent le même objet d'étude.

A. Résumé des expériences. Nos animaux furent injectés sous la peau du dos; les numéros 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9 ont reçu des doses d'un demi-centimètre cube environ de tartrate ferrico-potassique ; les numéros 27, 28, 29 et 30 une bouillie d'hématies humaines ; le cholédoque a été lié chez les grenouilles 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 et 20.

Les examens sont résumés dans les tableaux IV et V, pages 35,36 et 37.

1° La grenouille ne transforme pas et n'élimine pas les solutions ferrugineuses exactement comme les mammifères [1].

(1) On sait depuis longtemps que la fonction biliaire des grenouilles diffère de celle des mammifères. Si on leur injecte de l'hémoglobine et du toluylendiamine, si on leur fait respirer de l'hydrogène arsénié, on n'obtient ni ictère ni pigment biliaire dans les urines (Minkowski et Stern).

Lie-t-on le cholédoque, des acides biliaires peuvent circuler dans le sang au bout de quelques jours (Heidenhain. Köbner . mais il est impossible de déceler des pigments biliaires.Leyden n'en a pas mis en évidence dans le foie 8 à 14 jours après la ligature du cholédoque; six semaines après l'opération, l'urine ne contient aucun pigment, la peau n'est pas colorée, le foie ne se surcharge pas de bile (Minkowski et Stern) ; la bile est blanchâtre, brun foncé ou brun rouge : la couleur varie d'ailleurs chez les grenouilles normales (chez nos animaux la bile vésiculaire après ligature du cholédoque est presque toujours d'un beau vert).

Il ne faut cependant pas oublier que d'après les recherches récentes, l'ictère n'est pas de règle chez tous les mammifères après ligature du cholédoque : chez le cobaye et le lapin, plusieurs auteurs n'ont pu mettre en évidence des pigments dans les urines. Quand on en trouve, leur présence n'est que transitoire.

2° Le pigment ferrugineux se voit à peu près en même quantité et dans les mêmes places chez les grenouilles dératées et chez les témoins. D'une façon générale et d'après l'état actuel de nos recherches, on retrouve par l'examen histologique *moins de fer* chez les dératées que chez les normales.

3° Les femelles semblent utiliser mieux le fer que les mâles : ceux-ci doivent être préférés pour l'expérimentation.

4° La destinée du fer est très différente suivant qu'il est introduit sous forme de sel ou associé à une matière organique. Le fer salin est pris par les cellules transformatrices, le fer hémoglobinique se trouve dans les cellules excrétrices : foie, intestin, rein (cet organe semble le principal éliminateur chez la salamandre).

5° Les sidérocytes accaparent presque tout le fer salin ; ils apparaissent extrêmement nombreux dans le foie et d'autres viscères ; ils sont moins localisés dans la rate que chez les mammifères.

6° Une partie du fer endogène ne s'élimine pas ; il est acquis par des cellules spéciales, les mélanoblastes.

Ces éléments ont été bien étudiés[1], mais je ne comprends pas leur genèse comme les auteurs qui se sont occupés de la question[2] et je résumerai les points qui différencient ma conception de celle de Mlle Asvadourova. Voici ce que j'ai constaté :

a) Les chromatoblastes (même à l'état de préchromatoblastes) sont des cellules connectives *différenciées :* elles sont en particulier distinctes des macrophages spléniques (distinction évidente dans la rate de cyprin de Chine injecté de fer) ; ce sont les éléments issus comme eux des cellules mésenchymateuses (spléniques (?) ou non), mais qui évoluent dans une direction différente.

S'il est vrai (opinion d'ailleurs incertaine) que les boules[3] sont des érythocytes phagocytés, toute cellule mésenchymateuse libre ou fixée qui phagocyte des débris de globules n'est

(1) Nina Asvadourova : Recherches sur la formation de quelques cellules pigmentaires et des pigments. *Archives d'anatomie microscopique*. T. XV, fasc. 11, pa. 153-310 avec fig. et bibliographie.

(2) Ce sujet fera l'objet d'un mémoire spécial.

(3) Les boules sont des enclaves de taille variable, généralement volumineuse qui se trouvent dans le protoplasme des chomatoblastes ; c'est autour de ces boules qu'apparaissent les fines granulations pigmentaires.

pas apte à devenir un mélanoblaste : le mélanoblaste paraît être une cellule spécialisée.

b) Chez les batraciens adultes et normaux, les prémélanoblastes arrivent ou se forment *dans la rate ; ils s'y chargent* de boules ferrugineuses plus ou moins volumineuses ; autour de ces boules commencent bientôt à apparaître des grains noirs. *Puis les mélanoblastes arrivent dans le foie ; les boules perdent peu à peu leur fer.* Enfin, les mélanocytes *émigrent au dehors du foie :* les boules disparaissent, la cellule est gavée de grains noirs ; les éléments pigmentaires se rendent dans les organes où ils jouent une fonction (peau, etc.).

Je ne dis nullement que chez le têtard les prémélanoblastes n'apparaissent pas dans la queue, que chez l'adulte le foie ou même d'autres organes ne contiennent pas du tout de prémélanoblastes. Je pense même que le mélanoblaste existe partout où l'hémoglobine passe habituellement à l'état de déchet. Mais je crois que, chez l'adulte et à l'état normal, la rate est la *grande matrice des cellules pigmentaires.*

Je m'appuie sur : 1° les différences de coloration des boules : on fixe en même temps la rate et le foie d'une même grenouille, on colle les coupes sur la même lame et on colore en même temps : les mélanoblastes spléniques sont moins riches en grains noirs et leurs boules virent *au bleu-vert foncé* sous l'influence du ferrocyanure chlorhydrique ; les mélanoblastes hépatiques sont presque tous beaucoup plus riches en grains noirs ; leurs boules sont *bleu clair* ; 2° les résultats de la ligature du cholédoque : le plus souvent le foie des grenouilles dératées depuis peu est pauvre en chromatocytes, le foie des normales en contient au contraire une très grande quantité.

c) Le fer hémoglobinique de l'animal lui-même ou d'une autre espèce est utilisé à la confection du pigment noir ; le fer salin ne l'est pas ou l'est seulement très peu. Comme le pigment biliaire, le pigment noir est un déchet sanguin utilisé.

d) Certains auteurs disent : « Le pigment noir ne contient pas de fer [1] ; c'est comme oxydant que le fer contribue à la genèse du pigment ». Or, le fer des boules s'épuise à mesure

(1) La composition élémentaire des mélanines est encore mal connue ; certaines semblent dépourvues de fer, d'autres en renferment beaucoup. Cf. Encyclopédie chimique de Frémy. T. IX, 2e partie, 2e fascicule. Chimie des liquides et des tissus de l'organisme : Garnier, Lambling et Schlagdenhauffen. p. 136.

que les grains noirs augmentent de nombre ; tout se passe comme si le *pigment noir, non seulement celui des mélanoses anomales de l'homme, mais encore celui des batraciens contenait du fer.*

RÉSUMÉ. — LA SIDÉROSE CHEZ LES DÉRATÉS

Mise à part la grenouille, mes résultats peuvent être résumés ainsi :

Dans les trois semaines qui suivent la splénectomie, il n'y a guère de différence entre les témoins et les dératés.

Puis, pendant plus de quatre mois (chez les cobayes) la différence est extrêment nette. L'organisme des dératés est plus riche en fer figuré que celui des témoins. Cette richesse anomale est bien visible. a) dans les formations qui suppléent la rate, b) dans certains parenchymes qui n'excrètent du fer en quantité notable que chez les dératés (Cf. chapitre suivant).

Enfin, la différence entre les normaux et les dératés s'atténue.

TABLEAU I

	Pigeon 6 dératé	Pigeon 7 normal	Pigeon 8 dératé	Pigeon 11 norm.	Pigeon 13 dératé	Pigeon 15 mal dératé	Pig. 16 normal
	7 injections en 7 semaines		idem	idem	6 injections en 6 semaines		
foie	fer dans les amas lymphoïdes, sidérocytes assez nombreux, Surcharge ferrugineuse des cellules hépatiques dans de larges zones péribiliaires	fer dans les amas lymphoïdes. Sidérocytes très nombreux Cellules hépatiques intactes	comme 6	comme 7	comme 6 Surcharge particulièrement intense des cellules hépatiques	comme 7	comme 7
rate	absente	Sidérocytes relativement peu abondants en traînées le long des gros vaisseaux et adjacents aux capillaires veineux	absente	comme 7	absente	comme 7 (il reste un fragment assez gros)	comme 7
moëlle	»	»	»	»	Sidérocytes peu nombreux mais teinte bleuâtre de toutes les cellules	comme 13	comme 13
intestin	»	»	»	»	Un certain nombre de sidérocytes dans les villosités	Rien dans les villosités. Fer dans le tissu lymphoïde	comme 15
Rein	Grains nets et peu nombreux dans la partie supra-nucléaire des tubuli contorti normaux.						
pancréas	Il est exceptionnel de découvrir des grains ferrugineux dans les cellules à sécrétion externe					fer en petite quantité dans le tissu lymphoïde adjacent	»
Testicule ovaire	Normal	quelq. sidérocytes	»	»	normal	quelq. sidérocytes	normal
poumon	»	»	pas de fer	pas de fer	pas de fer	pas de fer	pas de fer
myocarde	»	»	»	»	pas de fer	pas de fer	pas de fer
corps tyroïde	»	»	»	»	Normal. Fer dans les amas lymphoïdes adjacents sidérocytes dans le tissu adipeux	quelq. sidérocytes au voisinage	»

TABLEAU

	Cobaye 101 dératé depuis un mois et demi	Cobaye 102. Témoin de même âge	Cobaye 103 Dératé
	Quatre injections intrapéritonéales en 8 jours		Sept injections en 14 jours
Foie	Cellules hépatiques infiltrées de fer dans la zone porte, sidérocytes peu nombreux dans la zone sushépatique	Cell. hépatiques normales. Quelques sidérocytes maigres dans la zone sushépatique.	Peu de fer. Légère infiltration des cell. hépatiques immédiatement périportales. Rares sidérocytes dans la région sushépatique.
Rate	Absente	Infiltration énorme de fer. Sidérocytes surtout en bordure des sinus veineux, dans les cordons de Billroth.	Absente
Ganglions Cœliaque droit	»	»	Très grand nomb. de sidérocytes
Cœliaque gauche	»	»	Sidérocytes çà et là dans les cordons.
Mésentérique	»	»	pas de fer
Sigmoïdien	»	»	pas de sidérocytes
Juxta-pancréatique	Sidérocytes peu nombreux, dans les cordons et parfois dans les sinus.	»	pas de fer
Poplité	pas de fer	Sidérocytes très nombreux	quelques sidérocytes
Moelle osseuse	quelques sidérocytes	pas de fer	sidérocytes
Epiploon	»	quelques sidérocytes	»
Estomac	»	»	»
Fin du duodénum et début du jéjunum	Fer dans le sommet des villosités, sidérocytes dans l'axe : grains de fer dans cell. épithéliales.	Moindre infiltration de fer Sidérocytes moins nombreux rares grains dans les cell. épit.	Sidérocytes en quantité énorme, fer dans les cellules épithéliales.
Terminaison de l'iléon	»	»	»
Colon transverse	»	»	Quelques sidérocytes ; fer dans la lumière
Poumons	Les « cellules à poussières » contiennent des grains de fer.	»	»
Rein thyroïde pancréas cholédoque vésicule biliaire	pas de fer	pas de fer	pas de fer

Cobaye 104 témoin	Cobaye 120 dératé	Cobaye 121 témoin
Sept injections en 14 jours	16 injections en 24 jours	
pas de fer figuré	Pas de fer dans les cellules hépatiques Très nombreux sidérocytes dans les capillaires péri-sus-hépatiques	Idem Sidérocytes aussi nombreux mais plus disséminés
A peu près normale. Sidérocytes généralement maigres ; peu abondants dans les cordons ; assez abondants dans les sinus.	Absente	Assez nombreux sidérocytes dans les cordons
Sidérocytes assez nombreux	Assez nombreux sidérocytes	»
pas de fer	Enormes amas de fer	»
pas de fer	Rares sidérocytes	pas de fer
Très rares sidérocytes. Quelques-uns dans le méso adjacent.	»	»
«	»	»
pas de fer	pas de fer	pas de fer
»	pas de fer *figuré*	pas de fer *figuré*
Sidérocytes très nombreux	Traînée de sidérocytes gavés	Grosse infiltration ferrugineuse
»	pas de fer	pas de fer
Dans quelques villosités, très rares sidérocytes,	Infiltrations de sidérocytes Fer dans quelques cellules épithéliales	Sidérocytes très nombreux Fer dans quelques cellules épithéliales
»	Quelques macrophages à teinte bleuâtre diffuse	pas de fer
fer dans la lumière	pas de fer	pas de fer
»	pas de fer	pas de fer
pas de fer	pas de fer	pas de fer

TABLEAU III. — **Ligature du cholédoque**

	Cobaye 111	Cobaye 114	Cobaye 115	Cobaye 116	Cobaye 117	Cobaye 118	Cobaye 112	Cobaye 113
	Normal Mort le 5e jour	Normal Mort le 5e jour	Dératé depuis 2 mois Mort le 6e jour	Dératé depuis 2 mois Mort le 11e jour	Normal Tué le 17e jour	Normal	Dératé depuis 6 semaines Tué le 25e jour	Normal Tué le 25e jour
Foie	Zones dégénérées Quelques rares sidérocytes	Dilatation des capillaires sus-hépatiques cirrhose biliaire au début Pas de fer	Cirrhose biliaire au début Pigment biliaire dans les canaux Pas de fer	Cirrhose Pas de fer	Macroscopiquement cirrhose hypertrophique du foie Cirrhose biliaire intense Pas de fer	Cirrhose biliaire Pas de fer	Foyer d'apoplexie biliaire Cirrhose biliaire Cellules hépatiques infiltrées de fer autour des gaines glissonniennes en prolifération ; légère sidérose des cellules périsus-hépatiques ; très peu de sidérocytes maigres dans les capillaires ; assez grand nombre dans certaines grosses veines sus-hépatiques	Cirrhose biliaire Pas de fer
Rate	Surchargée de fer Sidérocytes surtout en bordure des cordons	Sidérocytes surtout intrasinuraux	Absente	Absente	Sclérose et hyperplasie Sidérocytes en nombre normal Macrophagie nette	idem Un peu plus de sidérocytes	Absente	Sclérose jeune des cordons de Billroth Sidérocytes moins nombreux que chez le cobaye 111
Intestin		Sidérocytes peu nombreux	Sidérocytes peu nombreux	Sidérocytes assez nombreux	Sidérocytes Fer dans les excréta.		Enorme infiltration des villosités Elimination épithéliale de fer et amas de sidérocytes	Surcharge ferrugineuse beaucoup moindre

TABLEAU 5

Grenouilles	12	13	14	15	16	18	17	19	20
	Normale	Normale	Dératée le même jour que ligature	idem.	Normale	Dératée le même jour que ligature	idem	Normale	Normale
	Tuée 48 heu. après ligat.	Tuée 20 jours ap. ligature	Tuée 48 heur. après	Trouvée morte le lendemain	Tuée agonis. le lendemain de la ligature	Morte 4 jours après l'opération	Tuée mourante le lendemain	Morte 4 jours après la ligature	Tuée 4 jours après la ligature
Foie	Ardoisé, veiné de noir. Cell. hepatiques pas de fer. Cell. endothéliales pas de fer, très nombreux mélanoblast.	Ardoisé-idem, mélanocytes et mélanobl. extr. abond.	Brun jaune Peu de mélanocytes	Grisâtre mélanoblastes en quantité normale	Ardoisé. Mélanocytes en grande quantité	Gris brun, marbré. chromatocytes peu abondants	Brun rouge, congestionné très peu de mélanocytes	Brun grisâtre mélanocytes assez abondants éosinophiles nombreux	Brun jaunâtre peu de mélanoblastes aspect particulier de sécrétion des cellules hépatiques
Rate	Sidérocytes en quant. nor. mélanoblastes exceptionn.	Idem. Un certain nombre de prémélanobl.	Absente	Absente	Congestionnée. Fer très rare, nombreux mélanocytes et mélanoblastes	Absente	Absente	Mélanoblastes assez nombreux ; éosinophiles	Anormalement petite (tête d'épingle)
Intestin grêle	Sidérocytes entre les cellules épithéliales.	idem.	Sidérocytes çà et là entre les cell. épith. Elimination épithé. discrète	Pas de fer	idem.	idem	idem	idem	idem
Gros intestin	Pas de fer	idem.	idem.	idem.	idem.	idem	idem	idem	idem
Rein	Pas de fer	idem.	idem.	»	idem.	idem	idem	idem	Idem Aspect particulier de sécrétion des cellules des tubuli
Poumon	»	Pas de fer	idem. Mélanocytes très abondants	»	»	»	idem	»	»
Testicule	»	»	»	»	»	»	idem	»	»
Estomac	»	»	»	Pas de fer	idem.	idem	idem	idem	»

Grenouilles	1	2	3	4	6	7
	Dératée depuis 8 jours	*Normale*	*Dératée depuis 8 jours*	*Normale*	*Dératée depuis 16 jours* (malade) 2 inj. morte le surlendemain de la dernière	*Normale* 6 injections de fer, mort le lendemain de la 6e
	Deux injections de tartrate Tuées 12 heur. après la 2e inject.		Deux injections de tartrate tuées 5 jours après la 2e inject.			
foie	Cellules hépatiques intactes; *Capillaires bourrées de sidérocytes*	idem	idem	idem	Sidérocytes peu gavés et clairsemés	Cellules hépatiques intactes; Capillaires bourrés de sidérocytes
Rate	absente	sidérocytes et cellules fixes ferrugineuses	absente	comme 2 mais surcharge ferrugineuse moins intense	absente	comme 2
Vésicule biliaire	normale	quelques sidérocytes sous l'épithélium	»	»	»	»
Premiers segments intestinaux (grêle	quelques sidérocytes juxta épithéliaux	Elimination épithéliale très marquée, sidérocytes	sidérocytes assez nombreux	sidérocytes assez rares	pas de fer	quelques sidérocytes
Deuxième segment intestinal (gros intestin)	Pas de fer dans la paroi, fer dans les matières	à peu près même richesse en fer que la grêle	Pas de fer dans la paroi, fer dans les matières	sidérocytes extrêmement rares	pas de fer dans les parois, fer dans les matières	pas de fer
moelle osseuse	pas de fer graisseuse	pas de fer graisseuse	»	»	»	*Estomac*
poumon	pas de fer	»	»	»	»	»
rein	pas de fer	sidérocytes peu nombreux dans les capillaires	»	»	»	Sidérocytes nombreux *glomérulaires*
mésentère	»	pas de fer	»	»	»	Sidérocytes nombreux
autres organes (peau, paroi péritonéale, muscles, système nerveux, testicules)	pas de fer ou quelques exceptionnels grains ferrugineux					

8	9	27	28	29	30
Normale 7 inject. de fer, morte le lendemain de la 7e	*Dératée depuis 16 jours* 10 inject. de fer tuée 24 heures après la 10e	*Normale* 6 inj. d'hématies Tuée 4 jours après la dernière	*Dératée depuis un mois et demi* idem	*Normale* Mêmes injections Mort spontanée quelques jours après la 6e	*Dératée depuis 7 semaines*
idem	idem	Pas de sidérocytes ou très peu Mélanoblastes sidérofères nombreux. Elimin. épithéliale souvent diffuse	idem un peu moins de fer	idem fer relativement peu abondant	idem mélanoblastes nombreux
comme 2 surcharge ferrugineuse très intense	absente	Fer abondant surtout dans les prémélanoblastes	absente	Même aspect que 27	absente
»	»	»	»	»	»
certaines cellules épithéliales secrètent du fer. Quelques sidérocytes	peu de sidérocytes	Pas de sidérocytes. Légère élimination épithéliale diffuse	Nombreux sidérocytes. Elimination épithéliale diffuse	pas de fer	pas de fer muqueuse très altérée
quelques sidérocytes	pas de fer dans les parois ; fer dans la lumière	Elimin. diffuse (p. sup. de cellules), fer abondant en bordure de l'épithélium	Même aspect mais beaucoup moins marqué	pas de fer	pas de fer
très rares sidérocytes dans les capillaires	»	»	»	pas de fer	pas de fer
»	Sidérocytes assez nombreux dans les capillaires	»		»	»
»	rares sidérocytes intra capillaires	Elimination ferrugineuse diffuse	»	»	»
»	sidérocytes	»	«	»	»

CHAPITRE II

L'assimilation du fer chez les animaux normaux et dératés

Dans le chapitre précédent, après avoir exposé les résultats des chimistes, j'ai résumé mes recherches histologiques. Pour que l'examen microscopique différencie les organes des témoins de ceux des dératés, j'ai exagéré les particularités de ces derniers. Les injections sous-cutanées ou intrapéritonéales provoquent l'infiltration de certains tissus par des grains de pigment ferrugineux ; la ligature du cholédoque a les mêmes effets. Mais la sidérose des normaux n'est pas pareille à la sidérose des dératés.

C'est cette différence dont je vais maintenant expliquer la signification. Presque toute mon argumentation sera basée sur l'aspect microscopique des cellules dont l'importance est primordiale ; je rappellerai cependant plusieurs fois les résultats des chimistes sans lesquels les constatations morphologiques pourraient être susceptibles de deux interprétations opposées.

J'étudierai d'abord l'excrétion de fer, son assimilation et l'origine du fer assimilé, puis j'interpréterai les caractères particuliers de la sidérose des dératés.

Les tissus qui se chargent de fer quand l'organisme en est surchargé peuvent en effet être répartis en deux classes, les tissus assimilateurs et les tissus excréteurs.

1° *Tissus excréteurs.* — Ce sont des épithéliums. Les cellules de revêtement de l'intestin, les éléments glandulaires du foie, et, dans certains cas, ceux du rein, excrètent du pigment ferrugineux. L'étude des organes des animaux dératés et injectés de fer m'a permis de voir cette excrétion dans des conditions très favorables. J'insisterai autre part sur son méca-

nisme : c'est un véritable acte secrétoire dont on peut suivre toutes les phases.

De pareils aspects ne prêtent pas à confusion quand il s'agit de foie. Dans l'intestin, au contraire, on pourrait soutenir que le fer est non pas rejeté mais absorbé. Cette opinion ne peut valoir pour trois raisons : La première est que la sidérose des cellules épithéliales est surtout nette chez les dératés dont les feces contiennent plus de fer que celles des animaux sains ; La seconde résulte de nos expériences sur la ligature du cholédoque : l'épithélium intestinal ne peut résorber du fer puisque la bile qui en contient beaucoup n'arrive plus à son contact et que les aliments sont trop peu riches en fer pour qu'on le voie s'absorber dans les conditions normales ; Enfin j'ajouterai que les coupes d'intestin provenant de cobayes injectés de fer et privés de nourriture présentent la même sidérose que celles des cobayes soumis au régime habituel.

Le surcharge pigmentaire a donc la même signification qu'elle s'agisse de rein, du foie ou de l'intestin.

2° *Organes transformateurs.* — Je les décrirai plus longuement et je dirai les raisons qui me les font considérer comme des assimilateurs du fer, car je n'ai trouvé dans la littérature aucun travail sur cette question.

Le fer destiné à être transformé est accaparé par des cellules mésenchymateuses spéciales, des macrophages (Metchnikoff) ou polyblastes (Maximow).

Dans mes expériences le macrophage apparaît comme spécialisé pour l'emmagasinement du fer (1).

J'emploie le terme de sidérocyte, ce ne veut pas dire que la cellule contient toujours du fer ou n'apparaît que dans les sidéroses. C'est une abréviation pour macrophage chargé de fer.

Je n'appelle pas seulement sidérocytes des éléments manifestement libres ; le sidérocyte est une unité définie par sa morphologie et ses propriétés biologiques.

Dans la rate ce sont des splénocytes ou grandes cellules de

(1) Ce n'est pas à dire que les autres cellules ne puissent s'en charger : on peut voir quelques grains dans plusieurs cellules endothéliales ou conjonctives ; parfois même à la suite de l'introduction en grande quantité de certains sels, le fer imprègne d'une façon diffuse, teint en quelque sorte, des travées conjonctives. Il n'en reste pas moins qu'un élément, le macrophage, l'accapare avec prédilection.

la pulpe ; dans le foie les cellules de Kupffer, de Browicz... [1]; dans l'intestin des éléments probablement dérivés du syncitium endothélial des villosités ; dans les tissus conjonctifs, les cellules interstitielles [2], périvasculaires (adventitialzellen de Marchand, cellula lecitinica de Ciaccio, etc.).

En revanche les moyens mononucléaires du sang et la plupart des grands mononucléaires n'ont rien à voir avec les sidérocytes.

Fonction des sidérocytes. — Les sidérocytes accaparent et transforment le fer.

1° *Accaparement du fer.* — Le fer, qu'il soit introduit en combinaison complexe ou simple [3], est retiré de la circulation par les sidérocytes et apparaît alors dans leur protoplasme sous forme de grains décelables par le ferro-cyanure chlorhydrique ; il devient « figuré ».

Mais le polyblaste n'acquière pas seulement le fer. Il est le tombeau de toutes les substances étrangères à l'organisme et de tous les déchets.

Or ces corps peuvent être distingués en deux classes.

1° Corps habituellement dans l'organisme. Le macrophage les accapare et les transforme, et l'examen montre que dans l'organe normalement le plus riche en macrophages, la rate, le fer semble la substance de prédilection des macrophages.

2e Corps circulant dans l'organisme d'une façon exceptionnelle. Je ne crois pas qu'il existe des organes préformés pour défendre l'économie contre un corps étranger nuisible. Au moment de l'aggression l'organisme utilise les ouvriers de sa nutrition. Il possède des éléments habitués à englober des substances : l'aggresseur les trouve devant lui, il est accaparé par les macrophages dont le nombre s'accroit en raison directe de leur utilité physiologique. Sa destinée est différente suivant le cas.

1er cas. Le corps étranger est transformé par le macrophage. Il subit donc le destin du fer et des autres produits normaux.

2e cas. Le macrophage qui a englobé les particules ne possède pas dans sa substance les produits nécessaires à les transformer : le carmin s'élimine secondairement par les épithéliums ; le trypanblau est extrê-

(1) La description classique de la cellule de Kupffer doit être révisée. On voit dans le foie : 1° un très petit nombre de splénocytes intracapillaire. 2° Des parahépatocytes : grandes cellules qui se trouvent soit appliquées sur l'épithélium, soit logées entre l'épithélium et les cellules glandulaires ; je leur attribue une fonction nutritive. 3° Des cellules endothéliales en syncitium : sous certaines influences elles prolifèrent et peuvent devenir libres, mais il *subsiste toujours* un vernis épithélial typique, avec noyaux aplatis de place en place.

(2) La glande interstitielle de l'ovaire et du testicule n'a rien à voir avec les cellules interstitielles.

(3) Je répète que je ne veux pas parler dans ce mémoire des injections intraveineuses.

ment intéressant ; il ne peut être ni éliminé par les parenchymes, ni transformé par les macrophages, il surcharge ceux-ci, et, à mesure qu'on introduit davantage de bleu, le nombre des macrophages augmente. Il semble n'en plus rester aucun de libre pour la fonction normale.

Je conçois donc le rôle antixénique du macrophage comme une fonction de pis-aller née de la propriété qu'a la cellule d'englober les particules utiles à l'économie.

Dans l'organisme normal, la sidérophagie est une fonction primordiale des macrophages quand ils se trouvent en contact avec des solutions ou des corps ferrugineux.

2° *Transformation du fer.* — La sidérophagie a été vue par de nombreux auteurs, mais elle constitue pour eux un simple nettoyage de l'organisme.

Pour moi, au contraire, la sidérophagie, acte normal, s'oppose l'englobement des particules mal assimilables, acte pathologique. La sidérophagie n'est que la préparation de la transformation du fer :

Cellule volumineuse pourvue d'un protoplasma abondant et plastique, le sidérocyte se présente sous deux aspects principaux.

Gavé, il est rempli de grains ferrugineux bien distincts, d'aspect métallique, de taille variable, faciles à mettre en évidence.

D'autres fois, il apparaît *maigre* : il est pâle et vacuolaire. Les grains ferrugineux d'apparence métallique sont peu nombreux ou absents ; le protoplasma, spongiaire, contient des vacuoles inégales, sa trame est bleutée d'une façon diffuse.

Les mêmes préparations renferment des sidérocytes gavés à grains resplendissants et des sidérocytes pâles et vacuolaires mais les *deux formes ne se voient pas dans les mêmes points d'un organe* et ceci a une importance capitale.

Dans certains foies sidérosiques, les travées hépatiques sont longées de cellules de Kupffer gavées ; dans les sinus de réunion et dans les veines sushépatiques les sidérocytes sont presque tous pâles et vacuolaires. On pourrait dire que le sidérocyte a transmis son fer au parenchyme, mais cette interprétation n'est pas exacte.

Le même fait s'observe en effet dans la rate et dans certains ganglions. Les sidérocytes gavés occupent les cordons en bordure des sinus. Dans l'intérieur même des sinus veineux ou des sinus efférents, dans les voies d'export, veines ou lymphatiques, les sidérocytes pâles sont en majorité, parfois ils existent seuls.

Deux hypothèses sont possibles : ou bien le fer est transformé par le polyblaste, ou bien cet élément garde des traces de métal mais rejette dans le sang les grains les plus volumineux.

Cette dernière hypothèse ne paraît pas exacte. D'une part le macrophage conserve presque indéfiniement certaines substances, telles que le trypanblau, alors qu'on voit se dissoudre et se transformer dans son protoplasme les corps, cellules ou bactéries, qu'il peut transformer. Si d'autre part le fer était rejeté à l'état figuré, on le retrouverait quelque part. Or il n'en est pas ainsi. Et c'est précisément chez les animaux dont les veines ou les lymphatiques efférents contiennent le moins de sidérocytes maigres que l'excrétion épithéliale est la plus active.

Je crois donc pouvoir conclure que le sidérocyte pâle a transformé les grains de fer qu'il contenait primitivement.

Le cycle fonctionnel de sidérocyte passe par trois phases : 1re phase, d'acquisition : l'élément se gave de fer. Si le métal est peu abondant, chaque cellule ne contient que peu de grains ; s'il est abondant, les sidérocytes sont gavés et augmentent de nombre pour suppléer à la limitation de leur taille ;

2e phase, de réplétion et d'élaboration : le sidérocyte gavé de grains travaille le fer ;

3e phase, de vacuité et d'épuisement : le sidérocyse a transformé le fer ; le métal apparaît moins abondant, il est biologiquement soluble. Le sidérocyte, usé, vide, quitte l'organe où il a fonctionné et est emporté par le courant circulaire.

3° *La transformation du fer le rend assimilable à l'organisme.* — Deux hypothèses ont été proposées sur la destinée du fer englobé par les macrophages. La première prétend que les sidérocytes passent à travers les épithéliums et rejette ainsi le fer hors de l'organisme. C'est la théorie donnée par M. Champy pour expliquer l'excrétion intestinale du fer ; j'aurai d'ici peu l'occasion de montrer son inexactitude, le rejet du fer dans les matières se faisant par un véritable acte de sécrétion épithéliale.

D'autres auteurs ont pensé que le sidérocyte cède son fer aux cellules glandulaire (hépatiques en particulier).

Les faits que je viens de rapporter ne permettent pas d'adopter ces hypothèses ; je pense que le rôle de transporteur, d'excréteur et d'intermédiaire n'est qu'un rôle accessoire du sidéro-

cyte. Il l'accomplit surtout quand l'organisme est sursaturé de métal.

Le fer disparaît de la rate à l'état normal, et anomalement de certains ganglions et organes, parce qu'il est transformé. Le pigment perd sa forme figurée, devient plus fluide, indécelable.

Cette transformation n'a-t-elle pas pour résultat de rendre le métal plus facile à excréter ? (1)

Je ne le crois pas pour les raisons suivantes :

Le fer n'a pas besoin d'être englobé dans une molécule complexe pour passer à travers les épithéliums, on peut aussi bien voir l'intestin l'absorber que l'excréter à l'état figuré. — L'intervention des sidérocytes est inutile dans l'acte d'excrétion ; des solutions salines de fer introduites dans les veines s'éliminent d'abord d'une façon massive bien que l'intervention des sidérocytes n'ait pas le temps de se produire. Après injection sous-cutanée ou intrapéritonéale, le fer est rejeté, même au voisinage de sidérocytes, sous une forme figurée.

Mais le principal argument résulte de l'observation des animaux dératés. Normalement la presque totalité des macrophages spécialisés dans la transformation du fer se trouvent dans la rate. Or la splénectomie favorise l'excrétion du fer. Si les modifications qu'il subit le rendait plus facile à rejeter, les phénomènes se passeraient différemment ; l'activité splénique aiderait l'élimination ferrugineuse ; l'ablation de la rate produirait une rétention de fer dans l'organisme. On constaterait sans doute de la sidérose des organes, mais la cause en serait un état particulier du fer le rendant difficile à rejeter et par conséquent les fecès seraient moins riches en fer chez les dératés que chez les témoins. Or il n'en est pas ainsi (2).

Je me crois donc autorisé à penser que le fer devenu indécelable est précisément celui que l'organisme conserve et uti-

(1) On a dit que la dissolution dans les macrophages de certains sels arsenicaux avait pour but de rendre possible l'élimination du poison.

(2) Je pourrais encore m'appuyer sur la célèbre expérience d'Anthen, dont l'importance est considérable : un extrait de rate détruit l'hémoglobine, mais l'addition d'une nouvelle quantité de pulpe splénique est capable de reconstruire une molécule hémoglobinique, un peu différente de la première, il est vrai, mais possédant cependant toutes les propriétés caractéristiques de cette substance. La vérification que j'ai faite de l'expérience d'Anthen ne m'a pas donné de résultats très concluents. Mais j'avais opéré en été, ce qui complique singulièrement les opérations.

lise ; c'est un *fer assimilé*. J'espère que de nouveaux dosages chimiques, en particulier le dosage de fer total chez les mammifères, compléteront bientôt mes recherches morphologiques.

Localisation des sidérocytes et les organes de l'assimilation du fer.

Ainsi le fer acquis par l'organisme n'est pas utilisé tel quel, mais est transformé, assimilé. L'assimilation se fait dans des cellules adaptées à cette fonction par la propriété de leur protoplasma et leur situation.

A l'état normal les sidérocytes se trouvent dans la *rate* (splénocytes). Ils semblent dériver des « lymphocytes qui sont seuls les mères des cellules connectives mobiles » (Renaut) et sont proches parents des cellules du réticulum (1).

Habituellement les sidérocytes sont peu apparents. Mais lorsqu'on exagère la teneur en fer du sang, leur protoplasma se remplit de particules ferrugineuses et leur nombre s'accroit. Ces sidérocytes gavés sont situés dans les cordons de Billroth. Si la sidérose est modérée ils bordent le sinus veineux ; si la sidérose est intense, ils remplissent une grande partie du cordon ; cependant on aperçoit toujours entre eux des cellules connectives et des lymphocytes. Dans leur intérieur le fer se transforme ; bientôt l'élément, pâle et vacuolaire, abandonne le cordon, passe dans le sinus veineux et est entraîné hors de la rate.

Expérimentalement ou dans certaines maladies, les sidérocytes augmentent de nombre et apparaissent dans d'autres organes.

Les ganglions contiennent des sidérocytes qui ont le même siège et la même évolution que dans la rate. C'est-à-dire qu'on les voit gavés dans les cordons de la pulpe, puis maigres dans les sinus efférents.

Pour qu'un ganglion renferme du fer, il faut et il suffit qu'il soit sur le trajet d'un foyer ferrugineux. Si le métal est introduit par l'intestin, le fer se retrouvera dans les ganglions mésentériques et juxtā-aortiques, et non dans les ganglions périphériques.

(1) La plupart des auteurs parlent de cellules endothéliales des sinus qui se gonflent et se chargent de fer ou d'autres produits. Le protoplasma des cellules-bâtonnets des sinus peut, bien que rarement, contenir du fer, mais ne devient jamais un macrophage. L'endothélium du sinus et le sidérocyte sont deux formations bien distinctes.

Une partie du fer est certainement apportée par des sidérocytes immigrés dans le ganglion, mais la situation respective des sidérocytes maigres et gavés permet d'affirmer que le ganglion transforme le fer comme le fait la rate.

Si le fer est déposé dans le péritoine, l'épiploon se charge de sidérocytes.

La moelle osseuse en contient extrêmement peu, mais le foie, l'intestin (et dans certaines espèces de rein) en sont farcis. C'est par certains de leurs capillaires que le foie, l'intestin et le rein sont des organes vicariants de la rate : dans le foie les capillaires portes, en particulier dans la région sus-hépatique ; dans l'intestin ceux de la partie supérieure de la villosité ; dans le rein de la grenouille les capillaires glomérulaires.

Or tous ces capillaires ont une structure spéciale. Ce sont des vaisseaux *embryonnaires*. Ranvier a montré que les contours de leurs cellules ne sont pas nitratables ; c'est-à-dire qu'ils sont dépourvus de plaques endothéliales (1). Leur protoplasma est donc en contact direct avec le sang et prêt à échanger avec lui diverses substances. Les cellules endothéliales, éléments mésenchymateux, jeunes, non bridés, sont plus que tout autre capables de se multiplier et l'on conçoit que cette multiplication donne naissance à des cellules libres.

Il est probable que les sidérocytes intrahépatiques, intestinaux et glomérulaires dérivent de l'épithélium ; ils n'ont pas une valeur morphologique différente des cellules endothéliales du péritoine qui en cas d'inflammation « mitosent, redeviennent rameuses, bourgeonnantes, activement douées d'un double pouvoir secrétoire et phagocytaire » Renaut et Dubreuil).

Nous venons de décrire comment le fer est excrété et comment il est assimilé. Lorsque le métal est introduit en excès dans l'organisme, les différents tissus s'en surchargent : c'est la sidérose.

Il existe en réalité deux sidéroses que confond l'analyse chimique, mais que distingue d'emblée l'histologiste, la sidérose d'assimilation et la sidérose d'excrétion : le fer qui reste et peut être utilisé, et le fer qui est rejeté.

(1) Le fait est indiscuté pour le foie. Dans les capillaires de la villosité intestinale, dit Ranvier « je n'ai jamais pu au nitrate d'argent déceler la présence de plaques endothéliales ; mais sous l'influence de ces réactifs, j'y ai vu se dessiner un réseau ménagé en blanc sur fond noir, qui correspond à un réticulum protoplasmique ». Les capillaires de glomérules de Malpighi ne sont pas, chez la grenouille, imprégnables par le nitrate d'argent (Nussbaum) ; ils ressemblent donc à ceux du foie et de l'intestin des mammifères, et ils se comportent de même façon vis-à-vis des injections de sels de fer.

La sidérose d'assimilation est caractérisée par l'augmentation du nombre de sidérocytes.

La sidérose d'excrétion par la surcharge ferrugineuse des épithéliums sécréteurs.

La distinction est essentielle, et, dans certains organes, tels que le foie, le mot de sidérose seul est inexpressif : il faut préciser si le fer se trouve dans les polyblastes, dans les cellules glandulaires ou dans les deux éléments.

Nature du fer assimilé

Le fer provenant de la destruction de l'hémoglobine est assimilable ; on peut voir les polyblastes le transformer en complexe soluble.

Les classiques admettent que le fer de l'organisme resert sans cesse ; l'hémoglobine mise en liberté se détruit partiellement et ses débris sont repris par les globules dans une nouvelle molécule d'hémoglobine. Le fer venu de l'extérieur ne jouerait presqu'aucun rôle ; il servirait surtout à empêcher l'excrétion du fer endogène.

Je ne partage pas cette opinion pour les raisons suivantes : *a*) Les sidérocytes assimilent très bien le fer minéral introduit dans l'organisme ; *b*) il semble même que le fer exogène soit mieux assimilé ; de deux rates également sidérosiques, l'une qui est surchargée de fer métallique m'a paru s'en débarrasser plus vite que la seconde surchargée de fer hémoglobinique. Or ce dernier traverse les épithéliums excréteurs plus volontiers que ne le fait le fer salin. Une injection (1) de fer salin détermine avant tout une sidérose polyblastique ; après une injection d'hémoglobine, une sidérose polyblastique même moins accusée peut coexister avec un sidérose parenchymateuse ; *c*) l'être rejette chaque jour une quantité à peu près constante de fer ; l'excrétion augmente chez les animaux privés d'aliments, le capital ferrugineux diminue donc quand on ne donne pas de nouvelles rations de métal et, bien que l'organisme désire du fer, il ne peut récupérer tous les déchets hémoglobiniques.

d) Au cours de certains processus hémolytiques chroniques les organes, rate, foie, etc., sont très riches en fer ; or le fer

(1) Il n'est pas question ici des injections intraveineuses.

médicamenteux améliore les malades et répare l'anémie. Le fer dérivé de l'hémoglobine était donc inutilisé par un organisme avide de fer (Roque, Chalier et Nové-Josserand).

Pour ces raisons, et sans aller jusqu'à dire qu'il est absolument inutilisable, le fer endogène m'apparaît surtout comme un déchet. Une partie sans doute de ce déchet est reprise par l'organisme, mais la plus grande part est pour ainsi dire du fer usé, que le corps doit rejeter. C'est au fer venu de l'extérieur, au fer exogène, qu'est dévolue surtout la mission de remplacer les pertes fatales.

Signification de la sidérose chez les dératés

En quoi diffèrent deux animaux atteints de sidérose expérimentale, l'un normal, l'autre dératé ? Chez le dératé, la sidérose d'excrétion prime la sidérose d'assimilation.

Chez le normal, la sidérose d'assimilation existe seule ou prime la sidérose d'excrétion. Même quand celle-ci prend une certaine importance, même quand la substance qui apporte le fer est nocive (injection d'hémoglobine par exemple), la différence est encore très sensible entre normal et dératé.

Dans les organes des animaux intacts, les parenchymes intestinal et hépatique ne montrent pas de fer ou en rejettent peu. Le métal s'accumule en grandes quantités dans la rate, et se voit accessoirement dans les cellules endocapillaires du foie et les villosités intestinales, l'épiploon, les ganglions,

Quand la rate est absente, les capillaires du foie, l'épiploon, les ganglions, les villosités intestinales sont remplis de sidérocytes ; ceux-ci sont même en plus grand nombre, en particulier dans les villosités.

Mais, ce qui montre l'insuffisance de cette augmentation des sidérocytes, les cellules sécrétrices rejettent du fer et souvent l'excrétion apparaît considérable.

La suppléance de la rate

L'apparition après la splénectomie d'une fonction vicariante ne paraît pas douteuse. Mais cette compensation s'établit lente-

ment, beaucoup plus lentement que ne pourrait le faire supposer l'état de santé apparente des dératés. De nouvelles recherches sont nécessaires pour savoir si l'organisme peut s'accommoder jusqu'à certain point d'une moindre quantité de fer.

Un certain nombre d'auteurs n'ont pas trouvé d'organes vicariants. D'autres ont vu, *longtemps* après la splénectomie ou le début de l'insuffisance splénique, des rates accessoires parfois très nombreuses [1]. Un grand nombre d'observations signalent la coexistence de rates accessoires avec une tumeur splénique [2]. *Il ne semble pas que la moelle osseuse ni les ganglions périphériques puissent acquérir spontanément une activité splénique.*

Au cours des sidéroses expérimentales chez les animaux sains et dératés, nous avons mis en évidence les faits suivants : *a*) ce qui caractérise essentiellement un organe vicariant de la rate, c'est sa teneur en macrophages acquiérant et assimilant le fer ; *b*) la rate peut être au moins partiellement suppléée, même s'il ne se forme pas des glandes nouvelles ; *c*) les organes vicariants sont les villosités intestinales, l'épiploon, les ganglions mésentériques et juxta-aortiques et une partie du foie ; *d*) l'intensité des vicariances est variable dans les différents organes suivant le lieu d'introduction du fer ; un ganglion périphérique acquiert une activité assimilatrice du fer si on injecte celui-ci dans le territoire de ses voies afférentes.

---

(1) Tedeschi a fait l'autopsie d'un jeune homme mort d'une méningite cérébro-spinale. La rate était petite comme une pomme et déformée par des cicatrices profondes. Disséminée dans le ligament gastro-splénique, le long des vaisseaux spléniques, et dans le grand épiplon existaient 50 rates surnuméraires qui avaient histologiquement tous les caractères du tissu splénique, Cette observation fut le point de départ des remarquables travaux de l'auteur.

(2) P. Emile-Weil et Bénard ont constaté la régénération du tissu splénique après son ablation partielle.

CHAPITRE III

Symptômes et évolution de l'insuffisance splénique d'après les recherches expérimentales

Les troubles de la fonction martiale permettent de diviser en trois périodes l'évolution de l'insuffisance splénique.

Première période. — Période trouble qui suit la splénectomie. L'organisme fonctionne à peu près comme avant ; les conséquences de l'acte opératoire priment celles de la splénectomie.

L'excrétion ferrugineuse n'a pas été étudiée. — Le foie contient une quantité normale de fer. — La sidérose histologique semble à peu près normale.

Deuxième période. — Il apparaît avec certitude que la splénectomie a troublé profondément le métabolisme du fer. — L'excrétion du fer est très augmentée. — Le foie contient plus de fer qu'à l'état normal.

La sidérose histologique est une sidérose de suppléance et surtout d'excrétion.

L'organisme perd du fer ; celui-ci se déplace, quitte les tissus où il se trouve normalement et vient s'accumuler dans l'intestin et le foie pour être en grande partie excrété.

Troisième période. — Elle est plus ou moins tardive suivant les espèces et les sujets.

L'excrétion se rapproche de la normale. — Le foie devient pauvre en fer. — La sidérose histologique semble à peu près normale.

La fonction splénique est-elle compensée ? ou bien l'organisme s'est-il adapté ? a-t-il excrété le fer qu'il possédait en trop

maintenant qu'il est privé de rate et s'est-il habitué à vivre avec moins de fer.

De nouvelles recherches sont nécessaires pour élucider ce point : Il faudrait en particulier savoir si (*chez les mammifères*) l'organisme reste pauvre en fer. J'incline à penser que l'insuffisance splénique se compense petit à petit.

Ces trois phases, d'indécision, de trouble manifeste et de réparation, se retrouvent si l'on étudie les autres conséquences de l'insuffisance splénique expérimentale.

L'une d'ailleurs, la diminution l'hémoglobine, est assurément liée à la pauvreté en fer de l'organisme (1), les autres dépendent peut-être en partie des troubles de l'assimilation ferrugineuse, mais ce n'est actuellement qu'une hypothèse.

Pendant la première période, l'hémoglobine est en quantité à peu près normale. Durant la deuxième période, d'appauvrissement ferrugineux, l'hémoglobine est diminué. Enfin l'hémoglobine revient à son chiffre primitif et récupère sa teneur normale en fer. Il semble que ce retour à la norme de l'hémoglobine se produit alors que l'organisme est encore plus pauvre en fer que chez les animaux sains : le fer assimilé court au plus pressé : il reconstruit l'hémoglobine.

Je ne ferai que citer rapidement les autres phénomènes qui suivent la splénectomie.

Première période : Le nombre des hématies subit des modifications diverses ;

La résistance aux microbes est généralement normale ;

Le pouvoir bactéricide du sérum varie suivant les sérums employés.

Deuxième période - Le nombre des hématies est diminué, mais il revient relativement vite à son chiffre primitif ;

A ce moment cependant la réparation sanguine après saignée est anomale (Laudenbach, Vogel) ;

La résistance aux solutions salines est normale (on légèrement augmentée).

La quantité de pigments biliaires est diminuée.

(1) Je ne peux insister ici sur les nombreux travaux qui étudient les variations de l'hémoglobine après la splénectomie. Le dernier mémoire sur la question est, à ma connaissance, celui de Hans Vogel : Fortgesetzte Beiträge zùr Funktion der Milz als Organ des Eisenstoffwechsels. *Bioch. Zeilch.* Bd XL h. 4. S. 386-409. 31 août 1912.

La résistance aux microbes est soit augmentée soit diminuée[1].

La résistance aux toxines ne change pas beaucoup ; parfois elle augmente un peu.

Les *propriétés bactéricides du sérum sont abolies* (Mantuori).

Troisième période. — Le nombre des hématies est normal. Les propriétés bactéricides du sérum sont redevenues normales.

Il me resterait à parler des propriétés hémolytiques et antihémolytiques de la rate.

On sait, depuis les admirables travaux de Rist et Ribadeau-Dumas, que la rate protège l'organisme contre les intoxications hémolysantes chroniques. Le pouvoir hémolytique de la rate a d'autre part été très étudiée ces récentes années[2].

Je n'aborderai pas ici ce sujet car il mérite une discussion trop étendue. Je me bornerai à faire remarquer que les rates auxquelles on attribue des propriétés hyperhémolytiques, celles surtout dont l'ablation permet une réparation sanguine active, sont presque toujours manifestement lésées (rates de cirrhose de Hanot, rates de maladie de Banti) ; en face de pareils faits c'est l'insuffisance splénique, et non l'exagération des fonctions normales, qu'on doit avant tout discuter.

(1) Après avoir examiné de très près, les résultats des auteurs, je crois être autorisé à poser la règle suivante : lorsqu'un microbe a une prédilection pour la rate, la splénectomie fait diminuer la résistance à l'infection ; si au contraire le microbe se localise peu volontiers dans la rate, la splénectomie augmente la résistance à l'infection.

(2) H. Bénard. Recherches sur le rôle érytrolytique de la rate. (Thèse Paris 1913).

CHAPITRE IV

Les troubles de la fonction splénique en pathologie humaine

Je viens de montrer quel rôle essentiel joue la rate dans la destinée du fer endogène et exogène. La rate permet sa conservation et son assimilation. Après splénectomie, le fer est rejeté hors de l'organisme en quantité exagérée. Il en résulte une défaillance des fonctions martiales qui permet d'expliquer, par une hypothèse plausible, certaines modifications des tissus et des humeurs des animaux dératés. Ces modifications ne s'établissent pas brusquement, mais elles progressent, restent stationnaires et décroissent, et leur évolution est parallèle à celle de la mauvaise assimilation du fer.

Pour tout ce qui précède, je n'ai utilisé que des documents expérimentaux. Les faits cliniques m'ont paru trop complexes pour apporter quelque clarté dans mon sujet. Mais je pense que la connaissance de la fonction martiale de la rate contribuera à préciser la pathologie splénique.

Lorsqu'on soupçonnera chez un malade une affection de la rate, il sera utile de faire non seulement tous les examens hématiques qui sont maintenant classiques (étude de la coagulation, recherche des propriétés lytiques du plasma et du sérum, mesure de la résistance des globules, numération et examen des érythrocytes et des leucocytes, évaluation des pigments d'origine hépatique), mais encore le dosage de l'hémoglobine et du fer dans le sang, le dosage du fer dans les urines et les matières fécales.

Le fer ne sera utilement dosé dans les excreta que si le sujet est soumis à un régime spécial, dont la teneur métallique est connue, et reste égale ou inférieure à la teneur normale.

La teneur du sang en fer sera étudiée toujours à la même heure, de préférence le matin à jeun ; on la comparera à la te-

neur en matière colorante et au nombre des érythrocytes. Une modification ne pourra être vraiement interprétée comme un symptôme splénique que si elle répond aux conditions suivantes :

1° Être *permanente et durable*, c'est-à-dire ne pas constituer une anomalie rencontrée une fois, ou disparaître brusquement après quelques jours, mais persister ou évoluer suivant un mode spécial, habituel dans les syndromes spléniques.

3° Être *concordante*, c'est-à-dire coexister avec d'autres symptômes spléniques.

On peut déduire de l'expérimentation un schéma des principaux syndromes spléniques : ce ne sont bien entendu que des hypothèses.

1° *Hypersplénie chronique :*

Augmentation permanente de l'hémoglobine et du fer dans le sang : polyglobulie (1).

Augmentation des excreta ferrugineux (par augmentation de la quantité de fer utilisée par l'organisme).

Augmentation des pigments biliaires.

Atténuation des symptômes sous l'influence des régimes pauvres en fer, de saignées répétées, du séjour à l'obscurité.

Anatomiquement, activité considérable de la rate et des organes vicariants (inutilité de la splénectomie).

Type : l'érythrémie vraie (dans laquelle l'augmentation de l'hémoglobine est relativement plus considérable que la polyglobulie)

2° *Hyposplénie* :

Diminution de l'hémoglobine quel que soit le nombre des globules rouges. Diminution du fer dans le sang. Augmentation nette de l'excrétion ferrugineuse. Diminution légère des pigments d'origine biliaire quand le foie est sain et que l'anémie ne progresse pas. Diminution de la résistance du sang aux agents lytiques. La mélanose enfin qui résulte d'une utilisation défectueuse des déchets sanguins apportés en excès, semble ressortir aussi partiellement à l'insuffisance splénique.

Tantôt l'insuffisance est passagère : elle se répare lentement, les symptômes disparaissent un à un : la rate a repris ses fonctions normales, ou bien les organes vicariants l'ont en grande partie suppléé.

(1) Le fer excite la fonction érythropoiétique de la moelle osseuse (Hofmann, etc.).

Tantôt l'insuffisance est permanente et progressive : cette gravité peut tenir à ce que la rate constitue la source même de la maladie.

Examen anatomique de fonction splénique.

Lorsqu'on fait l'autopsie d'un homme atteint d'une splénopathie primitive ou secondaire il convient de prélever non seulement la rate, le foie, le rein, mais encore l'intestin, en particulier divers fragments de l'estomac, du duodénum et du jéjunum, les ganglions (ganglions mésentériques et ganglions coeliaques), et la moelle osseuse.

Les organes sont pesés. Une série de fragments seront réservés pour l'examen chimique, l'autre pour l'examen anatomique. Le dosage chimique donne exactement le pourcentage du fer ; l'examen histologique permet de situer le fer figuré et d'apprécier les lésions.

Il est bien évident qu'une même anomalie d'élimination ou d'emmagasinement ferrugineux pourra être interprétée un peu différemment suivant les symptômes et l'évolution de la maladie.

Caractéristique des lésions viscérales. Je ne désire insister ici que sur la *sidérose hépatique.*

J'ai montré qu'après ablation de la rate la sidérémie détermine une sidérose parenchymateuse. Le fer est d'abord localisé dans les cellules qui entourent immédiatement la veine sus-hépatique. La sidérose totale du foie est exceptionnelle.

Que le foie soit lésé (ligature du cholédoque, injection d'hémoglobine étrangère dans nos expériences) on obtient une *hépatite* ou une *cirrhose pigmentaire.*

La sidérose parenchymateuse et la cirrhose pigmentaire sont deux modifications superposables, la seconde n'étant que la sidérose d'un foie sclérosé [1].

Morphologie des dysplénies.

Chez l'animal, la splénectomie crée l'insuffisance splénique ; chez l'homme celle-ci s'installe spontanément. L'histologie pathologique de la rate a été très étudiée dans ces dix dernières années (2) mais on n'a pas précisé les caractères anatomiques de l'activité ou de l'insuffisance splénique.

J'essaierai de résumer les notions qui résultent de mes recherches.

(1) Tant qu'un foie est infiltré de pigments biliaires, il ne se charge pas de fer car la surcharge biliaire exclut la sidérose parenchymateuse. (Loi de Neumann).

(2) Gaukler. De la rate dans les cirrhoses et des cirrhoses de la rate. Th.P. 1905.

A. Hypersplénie

1° *Rate dans la pléthore sanguine vraie* (type rate érythrémique)

Hypertrophie splénique totale. Les cellules fonctionnelles des cordons sont augmentées de nombre. Les globules sont assez abondants dans la trame ; beaucoup de splénocytes contiennent des débris globulaires, mais le dépôt ferrugineux intra-cellulaire est relativement peu abondant. Le fer est utilisé en excès, mais le mécanisme de son assimilation est normal.

2° *Rate dans l'hypersidérose intense sans pléthore sanguine*

Les éléments spléniques se multiplient.

Les cordons de Billroth sont larges et hypertrophiés, riches en fer. Dans leur intérieur et surtout en bordure de sinus, appliqués contre le treillage du sinus veineux, se trouvent en effet une grande quantité de sidérocytes gavés de grosses granulations bleu foncé. Quand les sidérocytes sont restés un certain temps dans les cordons, ils pâlissent et tombent dans les sinus. Leur protoplasma est alors vacuolaire, bleuté.

L'hypersplénie s'associe toujours à un degré plus ou moins marqué de suractivité des organes accessoires de l'assimilation ferrugineuse.

Lorsque les aspects précités sont dus à une exagération vraie de la fonction splénique, à une surcharge en fer *assimilable*, la sclérose pulpaire ne semble pas succéder à la phase de suractivité, ou bien elle est très tardive.

B. Hyposplénie

INSUFFISANCES SPLÉNIQUES CHRONIQUES

1° *Dégénérescence de la rate.*

2° *Transformation néoplasique ou myéloïde de la rate.* — Avec Asher, je pense que la rate leucémique est un type de rate atteinte d'insuffisance chronique progressive.

3° *Sclérose atrophique.* — Rate petite, dure sous le couteau.

Sclérose dense. Des bandes de tissu fibreux partent de la capsule épaissie, s'enfoncent dans le parenchyme, entourent les vaisseaux. Les grosses travées essaiment des trousseaux fibreux plus petits qui parcourent les cordons. Le tissu noble se raréfie de plus en plus, mais il est rare qu'il n'en persiste pas encore une notable quantité.

2° *Sclérose hypertrophiquepulpaire* (Gaukler). — Au lieu de se faire par accroissement du tissu fibreux préexistant, la sclérose résulte de la transformation conjonctive du tissu noble des cordons. Les cellules mères donnent naissance à un mésenchyme d'abord jeune (sclérose lâche, hypertrophiante, très cellulaire, riche en noyaux clairs, se développant aux dépens du réticulum qu'elle hypertrophie (Gaukler), puis adolescent, « la sclérose s'organise, devient plus dense, fibreuse » tout en gardant son caractère pulpaire). Le plus souvent elle est d'abord *parcellaire*. L'insuffisance splénique met longtemps à se constituer.

INSUFFISANCES SPLÉNIQUES AIGUES

1° *Rate déshabitée* (congestion du type hématome (Gaukler). — Augmentée de volume, diffluente, très congestionnée.

Examen microscopique : au premier abord, vaste lac sanguin. Çà et là un vaste manchon de lymphocytes entoure une artériole ; le corpuscule de Malpighi est réduit à quelques épaisseurs de cellules. Cependant on reconnaît très bien le stroma conjonctif du corpuscule normal. Mais il est vidé de ses éléments et ses mailles sont remplies de globules rouges ; les capillaires artériels intracorpusculaires sont distendus par le sang.

Le dessin de la pulpe rouge est net. *Les parois sinusales sont parfaitement intactes ;* le cordon de Billroth est épais ; sa trame conjonctive bien apparente. *Mais tout est déshabité* ; On n'aperçoit guère d'autres noyaux que ceux des cellules endothéliales des sinus veineux ; çà et là une cellule libre. Tout le reste de la coupe est un tapis d'érithrocytes, plus ou moins bien colorables par l'éosine. Nulle part de macrophages, nulle part de fer. C'est une rate vidée.

La guérison de pareilles lésions ne semble guère possible.

Causes : Intoxications ou infections hémolysantes suraigues.

2° *Congestion toxique de la rate.* (Congestion du sinus et des cordons) (Gaukler).

C'est une étape vers la rate déshabitée ou une lésion du même type mais moins intense. Les cellules blanches sont diminuées de nombre ; de nombreux globules rouges remplissent les sinus et parsèment les cordons.

Les follicules, qui manifestent les derniers leur souffrance, sont intacts ou légèrement diminués de volume.

Restitutio ad integrum fréquente.

Lésions surajoutées. — S'il y a infection concomitante, les follicules peuvent être hypertrophiés.

Causes. — Infections ou intoxications hémolysantes.

3° *Exoleucose splénique.* — La congestion est négligeable. Ce qui frappe c'est l'aspect particulier des sinus. Ils sont remplis de cellules : on remarque un nombre variable de polynucléaires et quelques grandes cellules spléniques. Mais la très grande majorité des éléments sont des lymphocytes et des petits mononucléaires.

Les cordons sont remplis de cellules, les follicules semblent essaimer.

Evolution. — Cet aspect constitue souvent le premier stade de lésions plus graves : la rate se vide.

Causes. — On l'observe avec une fréquence extrême après les injections intraveineuses de liquides hémolysants.

Relation entre ces trois types d'insuffisance splénique :

1er Stade : Intoxication hémolytique aiguë.

2e Stade : Multiplication et exode des cellules de la rate ; arrivée de polynucléaires.

3e Stade : L'exoleucose s'accélère ; les macrophages disparaissent ; les lymphocytes se répandent dans l'organisme et tombent dans l'in-

testin en traversant l'épithélium. Les érythrocytes plus ou moins altérés s'arrêtent dans le réticulum qui se vide.

4e Stade : La charpente splénique est déshabitée ; les globules rouges remplissent la place inoccupée. Seule une couronne de lymphocytes persiste autour de l'artériole corpusculaire et pourra servir de point de départ à une régénération splénique.

C. Dysplénie

Rate dite hémolytique. — Son volume est exagéré. Tous les éléments prolifèrent. Les corpuscules de Malpighi sont riches en figures de caryocinèse, les cordons de Billroth sont hypertrophiés. Ils sont remplis de sidérocytes gavés. Les sinus contiennent généralement un mélange de sidérocytes très pâles et de sidérocytes gavés.

Parfois ils regorgent de sidérocytes gavés alors que les cordons sont étroits, conjonctifs et dépourvus de sidérocytes. Cet aspect signifie, semble-t-il, un fléchissement de la fonction splénique (1).

Dans la rate hémolytique se superposent, croyons-nous, deux processus, l'un d'intoxication, l'autre de suractivité.

L'évolution de la rate hémolytique est particulièrement instructive :

a) Quand le processus hémolytique est intense bien que progressif, deux périodes se succèdent à bref délai : la première est caractérisée par une accumulation de pigment ; celui-ci peut représenter un stade peu avancé de la destruction de l'hémoglobine et donner imparfaitement la réaction du bleu de Prusse.

Le deuxième stade se révèle par l'exode leucocytaire et se termine par la pseudo-congestion de remplacement.

b) Au cours des processus chroniques, la rate hémolytique traduit l'effort de l'organisme pour récupérer le fer qui est libéré. Mais au bout d'un temps variable, l'insuffisance splénique s'installe par sclérose pulpaire et par encombrement.

La sclérose pulpaire résulte peut-être à la fois de l'intoxication causale et de l'intoxication par les déchets sanguins.

L'encombrement peut être provisoirement expliqué comme il suit :

La rate accapare d'abord tout le fer libéré ; ses éléments nobles se multiplient afin du redonner ce fer à l'organisme. Mais d'une part de nouvelles doses de fer arrivent sans cesse à l'organe ; d'autre part le fer hémoglobinique est peu assimilable. Malgré son hypertrophie, la rate succombe à la tâche ; le fer s'accumule dans les organes vicariants et

(1) A cette réaction martiale s'associe souvent une macrophagie exagérée des leucocytes et des globules rouges altérés par le processus causal. On voit aussi « une réaction myéloïde atténuée qui est indépendante de la prolifération des cellules de la moelle osseuse. Tantôt celle-ci est fibreuse ou fibro-adipeuse, tantôt elle est rouge, pulpeuse, en prolifération active.... La rate présente à la fois les caractères de la rate hémolytique et ceux de la rate myéloïde, l'intensité de la réaction macrophagique dépassant de beaucoup celle de la poussée myéloïde » (Rist et Ribadeau-Dumas).

dans les parenchymes éliminateurs. Les caractéristiques de l'insuffisance splénique sont réalisées.

La reproduction expérimentale de l'encombrement splénique est facile à obtenir. Il suffit, comme nous l'avons fait dans le laboratoire de M. Josué, d'injecter sous la peau de cobayes, des doses répétées de sirop d'hémoglobine. Il semble qu'associer du sucre à l'hémoglobine (de bœuf) exagère les effets toxiques de l'hémoglobine (1).

Résultats obtenus jusqu'à ce jour en clinique par la recherche méthodique des dysplénies

1° Les cliniciens qui étudient le sang des malades acquièrent à coup sûr des indices précieux sur l'état fonctionnel de la rate. Mais nous ne connaissons aucun travail d'où l'on puisse tirer un ensemble démonstratif.

R. Bayer (2) a dosé l'excrétion ferrugineuse dans un cas de leucémie myéloïque avant et après l'irradiation de la rate ; l'interprétation des résultats peut être discutée ; mais les chiffres constituent des documents intéressants.

Jours	Fer excrété par jour en mgr.	Moyenne	Remarques
1	13.960	14.549	Avant l'irradiation
2	4.317	soit	leucocytes 50.000
3	9.425	0,188	poids 77 k.
4	30.497	par kilo	
5	16.568		Irradiation des os
6	41.672	39.896	poids 76,5
7	32.845	soit	Irradiation de la rate
8	67.905	0.527	poids 78 k.
9	40.489	par kilog	
1	26.508	47.397	Quelques semaines après l'irradiation
2	26.243 (?)	soit	5.000 leucocytes
3	» »	0.680	poids 72 k. le 1er jour
4	136.434	par kilo	67,35 le 4e jour

(1) Le sirop d'hémoglobine est très toxique lorsqu'il est injecté aux petits animaux de laboratoire. Une dose un peu forte dans le péritoine foudroie l'animal. Sous la peau même, il faut en introduire de très petites quantités. A l'autopsie on trouve non seulement de la surcharge ferrugineuse, mais encore des lésions viscérales.

(2) R. Bayer : Ergänzendes über den Eisenstoffswchsel bei der myeloïschen Leukämie vor und nach Röntgenbestrahlung. Mitteil. and den Grenz. der Medi. u. d. Ch. Bd 22 1911. S. 532-541.

2° Les examens anatomiques sont au contraire nombreux. L'attention fut attirée par le diabète bronzé. Peu à peu la question s'élargit : aujourd'hui les sidéroses commencent à être bien connues. Les plus fréquentes sont la conséquence des processus hémolytiques aigus et chroniques.

J'aurais résumé ici quelques observations recueillies dans le service du professeur Roger s'il n'était paru récemment un mémoire de MM. Roque, Chalier et Nosé-Josserand : les documents de ces auteurs sont beaucoup plus nombreux, et aussi plus complètement étudiés que les miens, je prie le lecteur de s'y reporter (1).

Si le poison réalise une hémolyse chronique très légère, la surcharge ferrugineuse est la plus précoce des manifestations morbides. Les lésions passent par trois stades : d'abord on constate la sidérose de la rate. Elle est « primordiale », « initiale et constante ». L'organe est gavé d'un fer de déchet inutilisable. Cet encombrement splénique s'observe avec une grande fréquence, mes observations concordent avec celles des auteurs lyonnais, chez les tuberculeux qui meurent cachectiques.

Le deuxième stade est caractérisé par le double effort de l'organisme pour assimiler et pour rejeter le fer endogène. La sidérose est hépato-splénique (l'intestin n'a pas été examiné) : les cellules du foie excrètent le fer et réalisent l'aspect décrit sous le nom d'hépatite pigmentaire. Ces lésions ne sont pas rares chez les tuberculeux et les cirrhotiques.

Enfin, par suite de l'encombrement macrophagique, la persistance de l'hémolyse et aussi sans doute des lésions viscérales, les organes assimilateurs et excréteurs sont « débordés », la sidérose devient polyviscérale.

Ce tableau est évidemment un peu schématique.

Il y aurait lieu par exemple de tenir compte d'un processus qui se surajoute parfois : la transformation du pigment ocre, provenant de la destruction de l'hémoglobine, en pigment noir (2). Au cours de plusieurs dyscrasies (maladie d'Addison, certaines anémies pernicieuses, cirrhose bronzée, etc.), cette trans-

(1) Roque, Chalier et Nové Josserand. Hémolyse sidérogène (Hémosidérose viscérale). J. de physiol. et de pathologie. 1913. nos 2, 3. pp. 361-366, 636-651, 668-696. Quelques-unes des hypothèses finales ne me paraissent pas devoir être admises sans discussion.

(2) La mélanine pathologique de l'homme contient une assez grande quantité de fer (Brandl et Pfeiffer, etc).,

formation est de règle ; nous avons pu à l'autopsie de plusieurs malades non mélanodermiques, saisir les premières phases de la mélanogenèse aux dépens du fer de surcharge.

De nombreux travaux font incidemment mention de pigment ferrugineux au cours de diverses affections spléniques ; la sidérose hépatique (décrite parfois à tort sous le nom d'hépatite pigmentaire), est souvent notée et je l'ai vue très belle dans une leucémie myélogène communiquée par mon ami le Dr Thibaut.

Thérapeutique des syndromes spléniques

Dans l'hypersplénie, la splénectomie est au moins inutile puisque les organes vicariants sont en pleine activité et le syndrome ferrugineux persistera après l'opération. Dans l'érythrémie elle a donné des mécomptes comme la thyroïdectomie dans la maladie de Basedow. L'hyperfonctionnement de l'organe n'est pas un phénomène isolé dans l'organisme, et mieux semble valoir un traitement palliatif (suppression du fer alimentaire, saignées, etc.).

Dans les hyposplénies il faut distinguer deux cas :

Si l'hyposplénie n'est pas compensable (par exemple transformation leucémiques des ganglions), l'ablation de la rate est désastreuse.

Si l'hyposplénie dont l'évolution est chronique, se trouve partiellement compensé par d'autres organes, la splénectomie peut être utile. Elle constitue même souvent le traitement de choix quand, ce qui semble fréquent, la rate est le primum movens de la maladie, le foyer principal de l'infection et de l'intoxication.

Mais, en l'état actuel de nos connaissances, il ne saurait être trop recommandé de donner du fer par diverses voies. Le fer médicamenteux paraît mieux assimilé que le fer endogène. Introduit par l'intestin, il excite les cellules assimilatrices de la villosité ; dans le péritoine, l'épiploon s'en empare ; sous la peau, il est transformé par les ganglions.

Résumé et Conclusions

Des nombreux physiologistes qui ont étudié le cycle du fer dans l'organisme, bien peu admettent qu'il soit troublé par l'ablation de la rate. Tedeschi eut l'idée de doser le fer dans les organes des animaux splénectomisés, mais c'est Asher qui, le premier, révéla l'importance de la fonction martiale de la rate ; il démontra que l'excrétion ferrugineuse est exagérée chez les chiens splénectomisés et en déduisit que le parenchyme splénique joue un rôle prépondérant dans les échanges du fer. Il formula cependant des réserves : la rate aurait peu d'action sur le fer exogène et sur le fer provenant de l'hémoglobine ; elle ne ferait que conserver aux molécules des tissus indifférents leur fer de constitution.

Les recherches que j'ai entreprises me permettent d'attribuer à la rate une fonction plus importante. Cet organe conserve le fer qui vient de l'extérieur, et le fer que libère la dislocation de l'hémoglobine ou celle des autres substances de l'organisme. Je crois même que le fer endogène est moins volontiers retenu que l'exogène.

J'ai recherché le métal sur des coupes histologiques. Avec cette méthode il faut, pour qu'après la splénectomie on saisisse des différences nettes, injecter aux animaux des solutions ferrugineuses. On détermine ainsi chez les animaux dératés une sidérose qui diffère de celle des témoins par deux caractères : elle est plus marquée et n'a pas la même topographie.

Les animaux de choix pour les expériences sont le pigeon et le cobaye.

J'ai injecté à des pigeons de l'hémoglobine humaine ; ces injections déterminent, chez l'oiseau sain, la surcharge ferrugineuse des macrophages spléniques et interstitiels et surtout des amas lymphoïdes et des cellules endocapillaires du foie ; l'élimination du fer par les cellules glandulaires est peu importante. Lorsque le pigeon est dératé, l'excrétion hépatique est

considérable ; les cellules nobles se surchargent de fer ; elles s'altèrent en même temps et l'on se trouve en présence d'une véritable hépatite pigmentaire.

Aux cobayes j'ai injecté dans une première série d'expériences du tartrate ferrico-potassique : le fer figuré est moins abondant chez les témoins que chez les dératés ; les macrophages intestinaux et ganglionnaires de ces derniers sont plus riches en fer, mais ce qui domine chez les dératés, c'est l'abondance du métal dans les cellules parenchymateuses qui l'excrètent.

A d'autres cobayes j'ai lié le cholédoque et j'ai obtenu ainsi des altérations hépatiques et une érythrolyse sidérogène ; la sidérose parenchymateuse, intestinale et hépatique, est peu importante si l'animal n'est pas dératé ; elle devient forte après la splénectomie.

J'ai encore expérimenté sur la grenouille. Mais je ne saurais préciser chez elle les effets de la splénectomie. Car la grenouille, dont la rate a d'ailleurs une structure plus simple que celle des mammifères, ne présente pas de sidérose anomale après cette opération. Le cycle du fer est compliqué par l'intensité de la mélanogenèse ; je crois être le premier à montrer le rôle de la rate dans la formation des cellules pigmentaires chez l'animal adulte ; c'est dans la rate que la plupart des mélanoblastes commencent leur évolution qu'ils continuent dans le foie et achèvent dans les tissus.

Les conclusions de mon travail ne s'appliquent qu'aux mammifères et aux oiseaux.

Les modifications que présentent les tissus des dératés n'apparaissent pas immédiatement après l'ablation de l'organe. Une fois installées, elles se maintiennent pendant plusieurs mois, puis s'atténuent. C'est pendant la période où l'évolution du fer est anomale, qu'existent les diverses troubles humoraux que l'on a signalés après la splénectomie.

Les injections du fer provoquent la sidérose, mais on doit en distinguer deux variétés : la sidérose parenchymateuse et la sidérose macrophagique.

La première ne s'observe guère que chez les animaux dératés. Je l'ai cependant facilement provoquée chez des cobayes normaux par des injections de sirop d'hémoglobine ; mais elle succède alors à l'encombrement de la rate par du fer peu as-

similable. Dans les expériences où j'ai introduit des sels de fer ou des hématies humaines, la sidérose parenchymateuse ne s'observe nettement que chez les dératés et souvent elle est très intense. C'est une sidérose d'excrétion : le fer figuré que l'on voit dans les cellules épithéliales les traverse pour être rejeté. Elle se localise presque exclusivement sur l'intestin grêle et le foie. Dans ce dernier organe, la sidérose parenchymateuse, peut déterminer, s'il y a des lésions concomitantes, une hépatite ou une cirrhose pigmentaires.

La sidérose macrophagique est un processus d'assimilation. A l'état normal, il se localise surtout dans la rate.

Quelle que soit la forme sous laquelle j'ai introduit le fer dans l'organisme, solution saline ou hémoglobine, on retrouve dans les macrophages spléniques des grains de pigment qui virent au bleu par le ferrocyanure chlorhydrique. Les macrophages surchargés de ces grains, ou sidérocytes gavés, se trouvent dans les cordons de Billroth. Après un certain temps, les sidérocytes deviennent maigres, c'est-à-dire que les grains disparaissent, le protoplasme est vacuolaire, bleuté ; les sidérocytes maigres se voient dans les veines et les voies efférentes.

J'estime que la mutation du sidérocyte gavé en sidérocyte maigre signifie que l'élément a transformé le fer en un produit soluble, complexe et indécelable, que l'organisme est capable d'assimiler ; car dans l'hypothèse contraire l'excrétion ferrugineuse serait plus marquée chez les animaux pourvus de rate, ce qui n'est pas.

Ces sidérocytes se voient encore dans un certain nombre d'organes : villosités intestinales, épiploon, ganglions mésentériques, capillaires hépatiques : Ce sont là des formations vicariantes de la rate.

Après la splénectomie leur importance s'accroît. Ce sont eux, et non la moelle osseuse, qui tendent à suppléer la rate. L'excrétion parenchymateuse du fer diminue quand la suppléance est suffisante. De nouvelles recherches sont nécessaires pour savoir si elle est complète.

Le fer, quelle que soit la forme sous laquelle il est introduit, peut être assimlé, mais certains détails me font penser que le fer exogène est mieux assimilé que l'endogène.

La fonction splénique apparaît donc très importante.

La rate accapare, transforme et assimile le fer. Elle accapare le fer libéré par la destruction des tissus et surtout le fer alimentaire ; elle empêche, qu'il soit rejeté hors du corps et le donne à l'organisme sous une forme assimilable.

Le fer assimilable entre dans la constitution des diverses molécules ferrugineuses et en particulier de l'hémoglobine. Il joue dorénavant le rôle de ferment et semble être le grand ouvrier des oxydations.

Le fer est-il le seul des métaux et des métalloïdes assimilé par la rate ? Plusieurs faits que j'ai observés et certaines notes de Besredska font supposer que les sels d'arsenic sont incorporés à l'organisme par le même mécanisme que les sels de fer. Mais de délicates recherches sont nécessaires pour vérifier cette impression. La rate est peut-être la principale assimilatrice de beaucoup de corps simples à vertu diastasique, qui jouent un rôle important dans la nutrition.

La connaissance de la fonction splénique contribue déjà à éclairer certains chapitres confus de la pathologie. La question est trop neuve pour que nous possédions à l'heure actuelle les documents qui permettent d'établir avec précision les caractéristiques des affections de la rate. Mais les résultats que j'ai développés montrent qu'il est possible d'individualiser par les recherches expérimentales certains syndromes spléniques, et l'étude méthodique des maladies de la rate aidera de son côté à élucider les problèmes physiologiques.

Vu :
Le Président de Thèse,
H. ROGER.

Vu :
Le Doyen,
LANDOUZY.

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris.
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

1899. Tedeschi : Les variations du fer dans les organes des animaux dératés. *Journal de physiol. et de path. générale, 1899, pp. 23-27.*

1901. M. Piana : Le variazione della quantita del ferro nel fegato della cavie operate di splenectomia. *Societa médico-chirurgica di Bologna, 18 gennaro 1901. Boll. serie 8. T. I. pp. 149-152.*

1902. V. Gambarati. Il ferro nella rane smilzati. *Arch. di Farmac. speriment. e scienze affini. Anno I. Vol. I, 1902, pp. 186-192.*

1909. Asher et H. Grossembacher : Untersuchungen über die Funktion der Milz. *Biochem. Zeitsch, Bd. XVII. pp. 78-119.*

1909. Asher et R. Zimmermann : Fortgesetzte Berträge zur Funktion der Milz als Orgen des Eisenstoffwechsels. *Biochem. Zeitsch. Bd XVII, pp. 297-335.*

1911. Asher : Die Funktion der Milz. *Deutche mediz. Woch. 1911. n° 27 2e semestre, 1252-1253.*

1911. A. Bayer : Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel nach der Splenektomie. *Mitteil. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. Bd*, 2 S. 335-352.

1912. A. Pugliese : Note critique sur : La rate comme organe de l'échange du fer. *Archives italiennes de Biologie.* T. LVII. pp 86-91. Et Centralblatt f. Physiol. Bd. XXV. 1011-1015.

TABLE DES MATIÈRES

PAGES

INTRODUCTION 1

CHAPITRE I

Le fer après la splénectomie 4
Méthodes chimiques 4
Méthodes histologiques 8
I. — Dosage du fer excrété par les dératés 9
II. — Dosage du fer dans les organes des dératés 16
Recherches personnelles sur l'état des organes après la splénectomie 20

CHAPITRE II

L'assimilation du fer chez les animaux normaux et dératés 38

CHAPITRE III

Symptômes et évolutions de l'insuffisance splénique d'après les recherches expérimentales 49

CHAPITRE IV

Les troubles de la fonction splénique en pathologie humaine ... 52
Examen clinique 52
Examen anatomique 54
La sidérose hépatique 54
Modification pathologique de la rate 55
Résultats obtenus jusqu'à ce jour en clinique par la recherche méthodique des dysplénies 58
Thérapeutique des syndromes spléniques 60
Résumé et Conclusions 61
Bibliographie 65